1873

Experimentelle Beiträge

zur

Pharmakodynamik der ätherischen Oele.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei der

medicinischen Facultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt und mit Thesen vertheidigt

am 31. Juli 1873

von

Vincens Valerius Grisar
aus Coblenz.

Opponenten:

Dr. med. C. Falkenberg.
Dr. med. Th. Krüll.
Dr. med. H. Wolter.

Bonn,

Druck von Carl Georgi.

1873.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153709_0226

Meiner theuren Mutter

in kindlicher Liebe und Dankbarkeit.

Eine rege Thätigkeit herrscht seit einigen Decennien auf allen Gebieten der Heilkunde. Neben der mikroskopischen Anatomie, der normalen sowohl als der pathologischen, und der Physiologie, in welchen die Neuzeit so vieles Schöne geschaffen hat, ist es die Pharmakologie, der das unermüdliche Streben und Forschen der letzten Jahrzehnte erst den Charakter einer Wissenschaft aufdrückten, welcher ihr vorher wohl kaum zuerkannt werden konnte. Zu einer Zeit, wo Chemie, Physiologie und Pathologie, welche wir ja als Basis der Arzneimittellehre zu betrachten haben, sich noch auf einer ziemlich niedrigen Stufe befanden, war es auch um den wissenschaftlichen Standpunkt der Arzneimittellehre schlecht bestellt. Mit den Fortschritten und der exakteren, wissenschaftlicheren Richtung jener Disciplinen blühte auch die Pharmakologie auf. Es mehrten sich die rationellen Experimente und Untersuchungen über die einzelnen Arzneistoffe; zweifelhafte Fragen wurden gelöst, neue ungekannte Heilmittel wurden ausfindig gemacht und wahrlich nicht zum Nachtheil der Wissenschaft und der leidenden Menschheit.

Nehmen wir uns die Mühe nachzuforschen, welchen pharmakologischen Präparaten das neuere Forschen galt, so finden wir, dass es vorzugsweise solche sind, mit welchen uns die Chemie bereicherte oder welche uns aus entlegenen

Welttheilen zugeführt wurden. Ich denke hierbei vorzüglich an die Präparate der Chinarinde, Opium, Chloralhydrat und die ganze Menge neu entdeckter oder wieder an's Licht gezogener Alkaloide und sonstiger Körper. Merkwürdiger Weise blieben aber fast alle die uralten Heilmittel, womit man sich in früheren Jahrhunderten behelfen musste, und welche zum grossen Theil noch heute einen unentbehrlichen Bestandtheil des Arzneischatzes bilden, von der wissenschaftlichen Bearbeitung und Untersuchung ausgeschlossen. Empirisch war ihre Wirkung acceptirt; sie wurde in ausgedehnter Weise ausgebeutet; sie schienen zu helfen, aber Niemand fragte nach dem Warum und Wie.

Zu den Arzneistoffen, deren physiologischen Wirkungen die neueren Forscher mit am wenigsten nahe getreten sind, gehören die officinellen ätherischen Oele, obwohl sie durch ihre häufige Verwendung und ihre reichhaltigen und mannigfachen Wirkungen bei Krankheitszuständen aller Art wohl mit am ersten eingehenderer Studien würdig sind. Von den Urzeiten der Medicin an spielen sie in der Therapie eine bedeutende Rolle, und es wäre mir eine Leichtigkeit nachzuweisen, dass bereits der bei inauguralen Gelegenheiten unvermeidliche Hippokrates sich der ätherischen Oele zur Heilung von Krankheiten bediente, freilich nur in Form der Kräuteraufgüsse. Das hat seit den Anfängen der Heilkunde nicht aufgehört, und noch heute sehen wir den Gebrauch der ätherischen Oele unter den Aerzten aller Richtungen im Schwange. Ich gebe gern zu, dass dies nicht mehr in gleichem Maasse wie ehedem der Fall ist, und dass sie in der Neuzeit in mancher Hinsicht hinter andern Mitteln zurückgetreten sind; jedoch vermochte das grosse Heer neuerer Medikamente im Ganzen verhältnissmässig nur wenig ihren Werth und ihre Verwendung zu schmälern. Als ärztliche Verordnungen sowohl wie als Hausmittel stehen sie in verbreitetstem Gebrauche, sei es

als Kräuteraufgüsse, Linimente, Tinkturen, Eläosacchara oder in Substanz.

Es lag nichts näher als dass der Mensch die aromatisch angenehm oder kräftig riechenden Pflanzen zum Heilgebrauch sich aussuchte. Schon das Belebende des Geruches wies darauf hin bei allgemeinen Schwächezuständen. Die bereits bei den Einbalsamirungen der Aegypter und bei den Reinigungen der Israeliten (4 Mos. 19. 13—20) bekannte antiseptische Kraft führte naturgemäss zu ihrer Applikation als Antizymotika und Desinficientia. Die Waschungen zugänglicher Schleimhäute mit den wässerigen Auszügen der aromatischen Kräuter gab diesen den Ruf sekretionsbeschränkender Arzneikörper. Das instinktive Trinken solcher Infusionen bei krampfartigen Schmerzen der Unterleibsorgane ist eine alte und allgemein verbreitete Sitte selbst bei den ungebildetsten Völkern.

So sehen wir denn den Aethereo-oleosis, wenn wir ihren therapeutischen Gebrauch, wie er heute ist, analysiren, folgende Wirkungen zugeschrieben:

1) Als Excitantia bei den verschiedenartigsten Schwächezuständen des Organismus. Einigen der zu diesem Zwecke angewandten Oele kommt nur eine lokale Wirkung zu auf die direkt mit ihnen in Berührung kommenden Theile, also den Tractus intestinalis z. B. die in Cort. fruct. aur., Herb. absinth., Cort. cascar. u. s. w. enthaltenen Oele. Andere üben diesen Effekt auf den ganzen Körper aus (bei Collaps, Ohnmacht u. dgl.) Als den Hauptrepräsentanten dieser Gruppe nenne ich den Kampher, der in dieser Hinsicht fast alle andern Medikamente übertrifft und in ausgedehntestem Gebrauch bei Aerzten aller Richtungen steht bei Krankheiten genannter oder ähnlicher Art. Hieran reihen sich die vielen ätherischen Oele, die in Form von Riechmitteln als belebend und kräftigend bei Schwächezuständen auch heute noch in hohem Rufe stehen.

2) Als Antizymotica und Antiseptica bei den mannigfachen abnormen Gährungs- und Fäulnissprozessen innerhalb und ausserhalb des thierischen Körpers. Besonders in früherer Zeit wurden die ätherischen Oele sehr ausgedehnt zu genannten Zwecken benutzt. In der Neuzeit mussten sie jedoch mehr oder weniger zurücktreten hinter andern anscheinend energischer wirkenden Medikamenten, von denen ich nur die Chinapräparate, Carbolsäure, Kreosot, Chlorwasser, Kohle u. s. w. anführen will. Jedoch nicht gänzlich unbeachtet lässt sie nach dieser Seite heut zu Tage die praktische Medicin. So bedient man sich innerlich vielfach gewisser ätherische Oele enthaltenden Kräuter da, wo es sich darum handelt, im Darmkanal stattfindende abnorme Gährungsprozesse aufzuhalten, und zwar mit Mitteln aufzuhalten, die bei zuverlässiger Wirkung den Organismus nicht allzusehr angreifen. Die die ätherischen Oele enthaltenden Bestandtheile von Chamillen, Fenchel, Kümmel, Pfefferminz sind zu diesem Zwecke vielfach in Gebrauch. Aeusserlich bedient sich auch in unserer Zeit noch die Chirurgie der Aufgüsse von aromatischen Kräutern (Chamillen, species aromaticae u. s. w.) zu Fomentationen, wobei man allerdings in den meisten Fällen die feuchte Wärme als zweiten Faktor im Auge hat. Ganz besonders als vorzügliches Antiseptikum und zugleich als Irritans hat sich bei putriden, schlecht heilenden Wunden der hierher zu rechnende Kampher erwiesen.

3) Als Anticatarrhalia bei den Katarrhen der Athmungsorgane. Gegenwärtig schenkt man den ätherischen Oelen nach dieser Richtung grosse Beachtung. Von den bei diesen Zuständen hierher zu rechnenden Medikamenten führe ich an die Tinctura opii benzoica, Liquor ammonii anisatus, Species pectorales, Pulvis liquiritiae compositus; alles Substanzen, worin die ätherischen Oele das Hauptagens bilden. Das Gleiche gilt von andern Expectorantien, wie den Fru-

ctus phellandrii, Acidum succinicum und Acidum benzoicum. Wenigstens ist von letzterer durch neuere Untersuchungen erwiesen, dass sie nur durch ihren Oelgehalt wirkt. Namentlich aber sind es die verschiedenen Terpentinöle, welche man in unserer Zeit als ganz besonders wohlthätig und heilsam gefunden hat bei chronischen Katarrhen der Athmungsorgane, sowohl bei phthisischen als emphysematischen Zuständen. Sie wirken tonisirend auf die geschwellten Schleimhäute, vermindern die Sekretion und den Hustenreiz und sind vielleicht auch antidyspnöetisch durch ihren Gehalt an aktivem Sauerstoff. Inhalationen von Terpentinöl, Einreibungen mit den dasselbe enthaltenden Linimenten, Aufenthalt in Fichtenwäldern sind die Formen, unter denen sie jetzt angewandt werden.

4) Als Antispasmotica und Sedativa bei durch erhöhte Reflexerregbarkeit bedingten pathologischen Prozessen. Hierbei entfalten sie eine ausserordentliche Wirksamkeit. So ist das Baldrianöl ein unschätzbares Mittel bei krankhaften Zuständen aller Art, welche auf einer Ueberreizung des Nervensystemes beruhen, bei Hypochondrie und bei den durch abnorme Vorgänge in den Sexualorganen hervorgerufenen Neurosen besonders des weiblichen Geschlechtes. Ebenso wird das ätherische Chamillenöl in vielen Fällen mit Erfolg gegen hysterische Neuralgien und Krämpfe, kardialgische und kolikartige Beschwerden gebraucht. Aehnliches gilt von dem ätherischen Oele der Pfefferminze und Melisse für die Koliken des Darmtraktus, welche ja von Alters her bei diesen Zuständen in ausgedehntestem Gebrauch stehen. Endlich erwähne ich noch hier des Terpentinöls, welches von Bamberger gegen gewisse Ischiasformen dringlichst empfohlen wurde und welches in Verbindung mit Aether gegen Gallensteinbeschwerden gute Dienste leistet.

Schliesslich erübrigt noch der Einwirkung einzelner ätherischer Oele auf bestimmte Organe Erwähnung zu thun.

So beruht nach neueren Untersuchungen die diuretische Wirkung mancher Arzneimittel z. B. der Fructus juniperi, Fructus petroselini auf dem Gehalt eines ätherischen Oeles. Ferner können die schweisstreibenden Eigenschaften, die gewissen Droguen zugeschrieben werden — ob mit Recht oder Unrecht muss ich, da keine experimentellen Untersuchungen hierüber existiren, dahingestellt sein lassen — wohl nur durch das in ihnen enthaltene Oel bedingt sein; es sind dies besonders die Flores tiliae und Flores sambucci. Auch muss ich hier des Oleum Eucalypti globuli gedenken, welches als Antifebrile nach den neuesten Untersuchungen dem Chinin Concurrenz zu machen scheint. Schliesslich haben die ätherischen Oele als Geschmacks- und Geruchscorrigentien der verschiedenen Arzneimittel einen nicht zu unterschätzenden Werth in der Heilkunde.

Es ist dies in Kurzem die therapeutische Verwendung der ätherischen Oele, wie sie fast allein auf empirischem Wege aufgefunden wurde. Wie nun überhaupt der Einfluss der Aetherea oleosa auf den Organismus wenig von Forschern studirt wurde, so ist man auch der krampfwidrigen Wirkung derselben durch das Experiment noch nicht näher getreten. Vor allen andern erregte sie durch ihre Grossartigkeit mein Interesse in hohem Maasse und auf Veranlassung von Herrn Professor Binz stellte ich in dessen Laboratorium und unter seiner gütigen Leitung während des Wintersemesters 1872/73 Untersuchungen an über das Verhalten einiger ätherischer Oele zum Centralnervensystem bei Kaltblütern und Warmblütern, ganz besonders aber aus naheliegenden Gründen bei erstern. Die von mir in dieser Hinsicht untersuchten Oele waren Baldrianöl, Chamillenöl, Eucalyptol, Kampher und Cuminöl.

Ehe ich die Resultate meiner experimentellen Studien näher erörtere, will ich kurz anführen, was ich an zerstreu-

ten Beobachtungen (insoweit sie hier für uns von speciellem Interesse sind) über die ätherischen Oele in der Litteratur vorfinde. Ich beginne mit dem am meisten untersuchten Kampher. Von demselben ist bekannt, dass er bei Warmblütern, in grösseren Dosen gegeben, heftige Krämpfe hervorruft. Die gleiche Wirkung vindicirt ihm Monro bei Fröschen und andern Kaltblütern. Ich kann dies nicht bestätigen und muss der Beobachtung Carminati's und Anderer beipflichten; hiernach wirkt der Kampher bei Fröschen entschieden krampfwidrig. Die eingehenderen Details dieses Punktes beschäftigen uns späterhin. Von Baum, der die temperaturherabsetzende Wirkung des Kamphers studirte, wurde die noch nicht bewiesene Ansicht aufgestellt, dass er, in noch nicht tödtlichen Dosen gegeben, die Reflexerregbarkeit der Haut herabsetze. Dann existiren Untersuchungen über den Kampher von Hertwig, wonach demselben eine vorherrschende, gewissermaassen specifische Wirkung auf das kleine Hirn und das verlängerte Rückenmark zuerkannt wird. Schliesslich besitzen wir noch eine grosse Reihe von Versuchen mit Kampher am lebenden Menschen, welche fast sämmtlich das Resultat ergaben, dass derselbe, in grössern Gaben beigebracht, abgesehen von den Erscheinungen des Darmkanals u. s. w. Sopor mit folgenden Krämpfen hervorruft.

Was das Baldrianöl betrifft, so sind über seine physiologischen Wirkungen auf's Nervensystem keine Untersuchungen bekannt gemacht, was wir über dieselben wissen, verdanken wir lediglich der Empirie. Dasselbe gilt vom Chamillenöl und Cuminöl.

Ueber den Einfluss des Oleum Eucalypti globuli auf die Warmblüter hat Gimbert einige allgemeine Untersuchungen angestellt und dieselben in seiner 1870 gedruckten, aber erst 1873 in Deutschland bekannt gewordenen Schrift: »L'Eucalyptus globulus, son importance en agriculture, en

hygiène et en medecine. Paris 1870« veröffentlicht. Was für uns in Betracht kommt, ist im Wesentlichen folgendes: Einige Zeit nach stattgefundener Aufnahme des Oeles tritt nach vorausgegangenem kurzen Erregungsstadium ein Zustand der Erschlaffung ein. Die Bewegungen sind langsamer, es werden keine Fluchtversuche mehr angestellt, der Tonus der Muskulatur schwindet, was besonders am Bauche deutlich erkennbar ist. Auf Reize antwortet das Thier später. Die Respiration wird verlangsamt, tiefer und nach und nach unregelmässig. Zuletzt treten convulsivische Zuckungen der Muskeln ein, das Thier stösst Schreie aus (NB. die Beobachtung ist nur an Warmblütern gemacht) und endet schliesslich in Folge des Stillstandes der Athemmuskulatur, während das Herz noch einige Zeit weiter schlägt.

Dies sind im Grossen und Ganzen die bis jetzt bekannten präcisern Resultate der Studien über den Einfluss der ätherischen Oele auf das Nervensystem. Man sieht, dass dieselben sehr dürftig sind. Ich kann nunmehr übergehen zur Besprechung meiner eigenen Untersuchungen. Dieselben haben keineswegs den Anspruch dies Capitel abzuschliessen, sondern nur es um ein paar neue Thatsachen zu vermehren.

Die Wirkung der ätherischen Oele zeigt sich in einer starken Depression sämmtlicher äusserlich wahrnehmbaren animalen und vegetativen Vorgänge. Je nach der Quantität der beigebrachten Substanzen treten diese Symptome früher oder später, schwächer oder stärker auf und können sich bis zu förmlicher, mehrere Tage anhaltender Lethargie steigern, welche bei mässig starken Dosen in den Tod übergeht. Beobachten wir z. B. einen Frosch, der mit nur 1 gtt. Ol. Valer. (etwa 0,02) vergiftet ist, so bemerken wir der Reihe nach folgende Erscheinungen:

Schon kurze Zeit nach dem Einverleiben des Oeles zeigen sich Veränderungen in dem Verhalten des Thieres.

Dieselben bestehen darin, dass es sich lebhafter in seinem Gefäss umher bewegt, dass es mehr widerstrebt beim Anfassen, dass zugefügte Misshandlungen, wie Kneipen mit der Pincette u. s. w. rascher und energischer durch Reflexbewegungen beantwortet werden, endlich dass die Athmungsfrequenz erhöht ist. Nach etwa $^3/_4$—1 Stunde lassen diese Erscheinungen nach und gehen gerade ins Gegentheil über. Der Frosch kauert jetzt ruhig da und macht nur ab und zu schwerfällige Bewegungen; bei Reizen macht er keine Fluchtversuche mehr; letztere werden nur noch schwach durch Reflexzuckungen beantwortet. Nach und nach wird der Zustand des Thieres immer soporöser. Es liegt flach auf dem Bauche, ohne sich auf die Extremitäten zu stützen diese sind vielmehr flach neben dem Rumpfe hingestreckt, Der Tonus der gesammten Muskulatur ist geschwunden, was namentlich am Bauche deutlich zu sehen ist, wo bei dem platt daliegenden Thiere das Abdomen mit seinem Inhalte als zwei schlaffe Wülste jederseits hervortritt. Der Frosch erträgt dann ohne die geringsten Widerstrebungen die Rückenlage, die ein halbwegs gesunder Frosch nimmer dulden würde. Ziemlich starke Reize lösen dann keine Reflexbewegungen mehr aus. Bei starken Reizen z. B. Betupfen mit concentrirter Essigsäure erfolgen jene wohl noch, jedoch später und mit geringerer Energie. In Wasser gesetzt, sinkt der Frosch zu Boden und bleibt ruhig liegen ohne Schwimmversuche zu machen. In diesem Zustand verweilt das Thier eine Zeit lang mitunter 1—2 Tage, worauf dann allmählich Rückkehr zum Normalen erfolgt.

Fast ganz dasselbe Bild bieten die mit den andern von mir untersuchten ätherischen Oelen behandelten Thiere nur mit dem geringen Unterschiede, dass sie nicht alle in der gleichen Dose gegeben ganz so stark wirken, sei es das Stadium der Erregung oder das der folgenden Depression betreffend. Somit glaube ich mich einer weitläufigen Schilderung ihrer

Intoxikationsphänomene enthalten zu können, zumal ich sie bei den unten aufgeführten Versuchsprotokollen gebührend berücksichtigen werde.

Wie aus dieser vorausgeschickten Beschreibung eines mit Baldrianöl vergifteten Frosches zu ersehen ist, haben die ätherischen Oele einen unverkennbaren Einfluss auf die Centralorgane. Von den drei hauptsächlichsten Funktionen derselben, der Reflexeigenschaft, den spezifischen Beziehungen zu den peripherischen Nerven und Nervenendigungen und der psychischen Thätigkeit ist es ganz besonders erstere, welche durch die ätherischen Oele alterirt wird. Und wie bereits gesagt ist, haben meine Untersuchungen den Nachweis dieser Erscheinung zum speciellen Zweck. Die Erforschung der andern Beziehungen soll der Gegenstand späterer Arbeiten sein.

I.

Wirkung der ätherischen Oele auf die Reflexerregbarkeit.

Die ätherischen Oele setzen die Reflexerregbarkeit herab, was am auffallendsten uns entgegentritt bei den motorischen Reflexen, indem die Thiere schwächere Reize, welche bei freigebliebenen Thieren Zuckungen und die bekannten Zweckmässigkeitsbewegungen hervorrufen, unbeantwortet lassen und erst auf intensivere und länger anhaltende Reize reagiren. Diese Eigenschaft, welche verschiedenen narkotischen Stoffen zukommt, ist bereits vielfach untersucht worden. Dass gewisse ätherische Oele einen gleichen Einfluss auf den thierischen Organismus ausüben, ist bisher noch nicht experimentell nachgewiesen worden. Auch in der neuesten Arbeit über die die Reflexthätigkeit herabsetzenden Arzneimittel von S. Meihuizen (Invloed van sommige stoffen op de reflexprikkelbaarheid van het ruggemerg. Groningen, bij B. Wolters. 1872) geschieht derselben mit keinem Worte Erwähnung. Wie dieser Forscher das Rückenmark als Angriffspunkt jener Arzneistoffe betrachtet, so sah auch ich mich veranlasst, dasselbe für die ätherischen Oele gelten zu lassen, wie dies auch bereits Herr Professor Dr. Binz in der Sitzung der niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde vom 20. Januar 1873 erwähnt hat, noch ehe Meihuizen's Schrift in Deutschland bekannt geworden war. (Med. Centralblatt, 8. Febr. 1873.)

Ich reproducire im Folgenden als ersten Haupttheil meiner Arbeit die von mir vorgenommenen experimentellen Untersuchungen über den genannten Gegenstand.

Um einen Ueberblick zu bekommen über die Schwankungen der Reflexthätigkeit bedienen wir uns bestimmter Methoden, welche uns das Steigen und Sinken derselben in übersichtlicher Weise demonstriren. Hierzu sind folgende vier Operationsverfahren empfohlen worden:

1) Das elektrische. Hierbei wird ein vom Rücken oder dem Bein abpräparirter Hauptlappen durch den Induktionsstrom gereizt. Aus dem grössern oder geringern Abstand der beiden Spiralen, welcher noch Reflexzuckungen veranlasst, können wir Rückschlüsse machen auf den Grad der Reflexerregbarkeit.

2) Das mechanische, wobei ein aus verschiedener Höhe auf die passend ausgebreitete Schwimmhaut fallender Hammer uns Aufschluss gibt über die jeweilige Beschaffenheit des Reflexzustandes.

3) Das thermische, wobei der Frosch mit seinen Hinterpfoten in Wasser von verschiedener Temperatur getaucht wird; die höhere oder niedere Temperatur, bei welcher reflektorisches Herausziehen der Extremitäten erfolgt, ist der Maassstab für den Grad der Reflexerregbarkeit.

4) Das chemische, welches im Wesentlichen darin besteht, dass man die herabhängenden Hinterpfoten eines aufgehängten Frosches in sehr verdünnte Schwefelsäure taucht und durch ein Metronom die Zeit bestimmt, die verfliesst von der Applikation des Reizes bis der Frosch die Pfote aus der Säure zieht. Je nach der früheren oder späteren Reaction des Thieres auf den Reiz können wir Schlüsse machen auf das Steigen oder Sinken der Reflexerregbarkeit.

Zu weit würde es mich führen und die enggesteckten Grenzen meiner Arbeit überschreiten, wollte ich die Mängel

und Unzulänglichkeit der drei erstgenannten Methoden durchgehen. Es genügt hervorzuheben, dass die vierte Methode von allen die brauchbarste ist und so ziemlich Alles leistet, was man billiger Weise verlangen kann, weshalb es denn auch in der letzten Zeit stets Gebrauch gewesen ist, sie bei Anstellung von Reflexversuchen zu Grunde zu legen.

Die Methode, bei Fröschen durch Eintauchen der Pfoten in verdünnte Säure, Aenderungen in der Reflexthätigkeit zu bestimmen, wurde von Türk in die Wissenschaft eingeführt. Derselbe veröffentlichte sie in seiner Arbeit: „Ueber den Zustand der Sensibilität nach theilweiser Trennung des Rückenmarkes“ (Zeitschrift der kaiserl. kgl. Gesellschaft der Aerzte zu Wien 7. Jahrg. 1. B. 1850.) In der Folgezeit bediente man sich dieser Methode vielfach zu genanntem Zwecke und sie erfuhr daher, wie das ja in der Natur der Sache liegt, mannigfache Verbesserungen und Modifikationen. In der ursprünglichen Form wurde ein Frosch aufgehängt; sobald er sich beruhigt hatte, mit den Pfoten in die verdünnte Säure eingetaucht und die Zeit bis zur erfolgenden Reflexbewegung notirt. Dies Verfahren wäre unstreitig das rationellste und zuverlässigste, wenn nicht durch die Art des Aufhängens unvermeidliche Störungen hervorgerufen würden, welche die Resultate unsicher machen müssen. Andere von Herzen u. s. w. der Methode vorgeworfene Fehler sind hinreichend widerlegt und brauchen daher hier nicht berücksichtigt zu werden.

Um die störenden willkürlichen Bewegungen der Thiere zu eliminiren, experimentirte Setschenow mit Fröschen, denen er vorher nach Eröffnung des Schädels die Hemisphären durchschnitten hatte. Diese waren nämlich in ihrem vordern Theile als Sitz der die willkürlichen Bewegungen beeinflussenden Ganglien erkannt worden. Indem er diese vom Centralorgane trennte, war das Thier willkürlicher Bewegungen unfähig. Doch die blutige und eingreifende

Operation der Schädeleröffnung und die hierdurch bedingten Schwankungen im Blutgehalte des Hirns verursachen neue Störungen. Diese werden durch das von Goltz angegebene Operationsverfahren mehr oder weniger vermieden. Hiernach werden die Hemisphären durch das Schädeldach hindurch mit einem starken spitzen Messer getrennt und zwar in einer die beiden hintern Augenwinkel verbindenden Linie.

Diesen Thieren muss einige Zeit Ruhe gegönnt werden, bis sie sich von dem gewaltigen Eingriffe erholt haben. Wann dies eingetreten ist, lässt sich nicht im Allgemeinen bestimmen, es ist von der Natur des einzelnen Versuchsthieres abhängig und muss durch wiederholte Probeversuche eruirt werden. Das Thier ist dann zu einer willenlosen, sehr exacten Reflexmaschine geworden. Goltz schildert das Verhalten folgendermassen: „Die Frösche machen keine Bewegungen, kneipt man sie, so machen sie einen Sprung, um dann wieder ruhig sitzen zu bleiben, reibt man ihnen die Haut des Rückens, so quaken sie u. s. w.“

Wie Weil es bei seinen Untersuchungen über Digitalis fand, und wie ich es bestätigen kann, ist die Reflexthätigkeit bei diesen Thieren nur sehr geringen Schwankungen unterworfen. Es ergiebt sich hieraus, dass diese Vorbereitungsoperation bei Thieren, die zu Reflexversuchen dienen sollen, eine ganz vorzügliche ist. Bei vielen meiner Reflexversuche habe ich dieselbe in Anwendung gebracht; nebenbei habe ich mich jedoch auch in zahlreichen Versuchen normaler Frösche bedient, ohne dem von Weil und Anderen gefällten Ausspruch beipflichten zu können, dass Reflexversuche mit normalen Fröschen keine positiven, sicheren Resultate gäben. Meiner Ansicht nach tragen an den von jenen Autoren beobachteten negativen Erfolgen die Art und Weise, wie die Versuchsthiere aufgehängt wurden, die Hauptschuld. Ich muss nämlich annehmen, dass sie in derselben Weise wie Türk verfuhren, da ausser bei Meihuizen in keiner der

mir zugänglichen Schriften etwas Näheres hierüber gesagt ist. Türk hing seine Frösche an einem durch den Unterkiefer gezogenen Faden auf. Dass diese Procedur sehr unbehaglich für das Thier sein muss und die lebhaftesten Abwehrbewegungen hervorruft, ist klar. Die Art, wie ich die Frösche aufhing, ist, wenn auch nicht von allen Mängeln frei, so doch in jeder Hinsicht brauchbarer, die Reinheit des Experimentes weniger störend. Da demnach mein Operationsverfahren in einigen Punkten von den früher gebräuchlichen differirt, so halte ich es für passend, die Beschreibung desselben meinen Versuchen vorauszuschicken.

Zu den Reflexversuchen wurde ausschliesslich nur die Rana temporaria vom Winter benutzt. Als Zeitmaass diente mir ein Metronom, das 60 Schläge in der Minute machte. Von Wichtigkeit war die Wahl der passendsten Verdünnung der als Reiz angewandten Säure; denn die auszulösenden Reflexbewegungen durften aus naheliegenden Gründen weder zu früh noch zu spät eintreten. Als die geeignetste Mischung fand ich eine Säure in der Verdünnung 1:750.

Bei den von mir benutzten Fröschen wurden die Reflexbewegungen vom 5. bis 20. Meteronomschlag ausgelösst; Thiere, die früher oder später reagirten bei den Voruntersuchungen, wurden nicht benutzt. Bei dem Experimente wurden die Frösche mittelst eines doppelten, unter den Armen um die Brust geschlungenen, sehr dicken Bindfadens aufgehängt. — NB. Es ist dies möglich, ohne das Thier in der freien Respiration zu behindern —. Die Reflexfrösche ertrugen diese Aufhängungsart ohne Widerstreben und liessen die Hinterbeine herabhängen. Dasselbe war bei normalen Fröschen der Fall, wenn auch meist nach einigem Sträuben. Häufig sah ich nach der Applikation einer kalten Douche bei ganz ungeberdigen Thieren das gewünschte ruhige Verhalten eintreten. Da, wo auch dies nichts half, wurde von einer Fortsetzung des Versuches mit diesem Thiere Abstand

genommen. Mit den so behandelten Fröschen wurde nun der Versuch so gemacht, dass sie zunächst bis zum Sprunggelenk in destillirtes Wasser getaucht wurden und nur mit solchen Thieren, bei welchen in 60 Sekunden keine Reflexzuckung eintrat, wurde weiter experimentirt; sodann wurden sie in Pausen von 5 Minuten mit unserer Säure in Berührung gebracht; da, wo bei einer mehrmaligen Probe die Reflexthätigkeit annähernd constant blieb, wurde zum eigentlichen Experimente übergegangen.

Dass geringe normale Schwankungen vorkommen, ist klar; jedoch dürfen sie gewisse Grenzen nicht überschreiten, wenn die Schlüsse, die wir aus den Versuchen ziehen, Werth haben sollen. Ebenso liegt es aber auf der Hand, dass geringe Schwankungen keine Beweiskraft für eine arzneiliche Veränderung in der Reflexerregbarkeit haben können, und dass diese nur da von Bedeutung sind, wo grössere Differenzen in den Zahlenwerthen existiren. Es ist deshalb nöthig, dies hervorzuheben, weil in sonstigen Versuchen, so z. B. in denen von Chapéron, die mir in der Originaldissertation vorliegen, diese Hauptrücksicht sehr vernachlässigt ist.

Bei dem Eintauchen in die Säure wurde möglichst darauf geachtet, dass die Extremitäten ruhig ohne zu flottiren in derselben hingen, da sonst, wie ich mich mehrfach zu überzeugen Gelegenheit hatte, die Reflexzuckungen früher ausgelöst werden. Als massgebend wurde die Bewegung betrachtet, wobei der eingetauchte Schenkel über das Niveau der Flüssigkeit gehoben wurde, da die häufig vorhergehenden kleineren Zuckungen keine hinreichend sichere und constante Anhaltspunkte bieten. Nach einer jeden Probe wurden die Pfoten des Thieres sorgfältig mit destillirtem Wasser von der anhaftenden Säure abgespült.

Die zu untersuchende Substanz wurde theils unverdünnt, theils in passender Lösung, wie dies bei den einzelnen

Versuchen näher angegeben ist, unter die Rückenhaut injicirt und das Versuchsthier in ein gut ventilirtes Glasgefäss gesetzt, um den störenden Einfluss des sensiblen Reizes der Injection vorübergehen zu lassen. Denn wie Goltz nachwies, vermögen sensible Reize an sich die Reflexthätigkeit zu deprimiren, jedoch zeigte bereits Meihuizen, dass dies schon nach 15 Minuten wieder ausgeglichen ist. 15 Minuten nach der Einspritzung wurde die erste Probe vorgenommen und dann in Intervallen von 15 Minuten wiederholt.

Aus den zahlreichen von mir nach dieser Methode angestellten Reflexversuchen hebe ich die folgenden hervor, welche wohl geeignet sind, die reflexhemmenden Eigenschaften der von mir untersuchten ätherischen Oele darzuthun.

A. Versuche mit Baldrianöl.

Ich beginne den Bericht meiner Untersuchungen mit dem in der Praxis gerade bei Nervenleiden am meisten gebrauchten Oel, dem Baldrianöl. Es ist bekanntlich in der viel verordneten Radix Valerianae der Hauptbestandtheil. Das von mir benutzte Präparat trug stark den Geruch der Baldriansäure an sich. Ich vermied es absichtlich, mit dem chemisch reinen Oel zu experimentiren, da dieses wohl nie in der Therapie Anwendung findet, sondern stets in allen Baldrianpräparaten die genannte Säure enthalten ist und ihre Wirkung auf den Organismus ausüben wird.

1. Versuch.

Ein frisch gefangener, ganz unversehrter Frosch wurde in der oben auseinandergesetzten Weise mit Wasser geprüft. In 60 Sekunden trat keine Zuckung ein. Nach einiger Zeit wurde der Frosch mehrmals in Pausen von 5 Minuten, während welcher er

ruhig in ein Glasgefäss gesetzt war, mit der verdünnten Schwefelsäure geprüft. Er zeigte folgende Reaktionen:

			R	L*)	
			13	13	
			12	13	
			15	15	
			17	16	
					Da somit der Frosch zum Versuche geeignet schien, so wurde ihm 1 starker Tropfen Ol. Valerian. injicirt und nun alle 15 Min. geprüft.
Nach	15	M.	19	19	
„	30	„	21	23	
„	45	„	26	31	
„	60	„	28	24	
					Der Frosch ist jetzt sehr ruhig, reagirt jedoch auf Reize noch kräftig und erträgt die Rückenlage noch nicht.
„	75	„	24	22	
„	90	„	23	27	
					Es wurde dem Frosch jetzt abermals 1 starker Tropfen Ol. Valer. injicirt.
„	105	„	9	11	
„	120	„	16	19	
„	135	„	15	16	
„	150	„	21	19	
					Das Thier ist jetzt sehr schlaff und zeigt die deutlichsten Vergiftungssymptome. Die Rückenlage wird dauernd ertragen.
„	165	„	25	28	
„	180	„	33	32	
„	195	„	36	38	
„	210	„	40	45	
„	225	„	52	51	
„	240	„	—	—	

Ebenso trat bei zwei kurz nach einander vorgenommenen Prü-

*) Bedeutet überall: rechtes und linkes Bein.

fungen keine Reaktion in 60 Sekunden ein. Jetzt wurde der Frosch dekapitirt und zwar in der Weise, dass ihm mittelst eines spitzen scharfen Messers durch die Membrana occipito-atlantica hindurch Hirn und Rückenmark getrennt wurden. Sofort wurde das Thier auf's Neue geprüft, und obwohl es 3 Minuten lang mit der Säure in Berührung blieb, trat keine Zuckung ein. Beim Reizen des freiliegenden Endes des Rückenmarkes mit einer Nadel traten sofort Contraktionen sämmtlicher Muskeln ein und beim Befeuchten der Extremitäten mit concentrirter Essigsäure wurden gleich nachher die bekannten Zweckmässigkeitsbewegungen gemacht. Gelindes Kneipen des blosgelegten Ischiadicus mit der Pincette bewirkte kräftige Contraktion der von ihm versehenen Muskeln. Das Herz machte noch kräftige Contraktionen und zwar noch 22—24 in der Minute.

2. Versuch.

Es wurde ein Tags vorher präparirter Reflexfrosch (so sollen in der Folge die Frösche bezeichnet werden, welchen nach der Methode von Goltz die Hemisphären durchschnitten sind) benutzt. Bei der Prüfung mit destillirtem Wasser erfolgte in 60 Sekunden keine Zuckung. Mit der Säure geprüft zeigte er folgende Reaktionen:

	R	L	
	17	16	
	15	16	
	18	17	
	16	16	
			Nunmehr wurden diesem Thiere 2 starke Tropfen Ol. Valer. injicirt.
Nach 15 M.	12	10	
„ 30 „	9	9	
„ 45 „	7	8	
„ 60 „	13	15	
„ 75 „	24	21	
			Das Thier zeigt jetzt bereits deutliche Zeichen der Depression und Schlaffheit, die Rückenlage wird ertragen.

			R	L
Nach	90	M.	31	31
„	105	„	35	32
„	120	„	33	33
„	135	„	49	50
„	150	„	52	50
„	165	„	59	61
„	180	„	—	—

Auch bei den in den folgenden Stunden angestellten Proben wurde in 1 Minute keine Reflexbewegung ausgelöst. Dasselbe war der Fall bei öfteren am folgenden Morgen, etwa 16 Stunden nach Anfang des Versuches vorgenommenen Prüfungen. Am Abend, etwa 28 Stunden nach der Vergiftung, hatte die Depression der Reflexthätigkeit etwas nachgelassen, es wurden nämlich die Pfoten zwischen dem 42. und 57. Metronomschlag aus der sauren Flüssigkeit herausgezogen. Aeusserlich zeigte jedoch das Thier noch immer die hochgradigsten Intoxikationsphänomene, indem es kaum widerstrebte, bei der Applikation von Reizen keine Fluchtversuche machte und sich nur wenig auf die Extremitäten stützte. Es wurde jetzt gut ausgewaschen und die Nacht über in ein gut ventilirtes Gefäss gesetzt, dessen Boden mit Wasser bedeckt war. Am folgenden Tage, also am 2. nach Anstellung des Versuches, war der Frosch wieder ziemlich agil, setzte sich wieder auf seine Extremitäten und suchte zu entfliehen, wenn er gereizt wurde. Bei der Reflexprüfung wurden die Pfoten beim 25. und 32. Metronomschlag aus der Säure gezogen. Am Abend dieses Tages schien das Thier wieder vollständig gesund und war von andern nicht vergifteten Reflexfröschen nicht zu unterscheiden.

Aus diesen, sowie den andern mit dem Baldrianöl angestellten Reflexversuchen ergibt sich, dass es in noch nicht tödtlichen Gaben beigebracht, bedeutend die Reflexthätigkeit herabzusetzen im Stande ist. Zwar sahen wir diese Wirkung erst ziemlich spät eintreten; es ist dies jedoch leicht erklärlich, wenn man bedenkt, wie schwer und wie langsam ölige Substanzen in den wässerigen Säftestrom aufgenommen werden.

Bei dem zweiten Versuche deutlicher wie bei dem ersten,

sahen wir zunächst eine Steigerung der Reflexthätigkeit. Dieselbe kann unmöglich mit dem Reize, den das injicirte Oel ausübte, in Verbindung gebracht werden. Dass ein solcher hierdurch gesetzt wird, ist nicht zu leugnen; er besteht jedoch nur in den ersten 15 Minuten, während jenes Erregungsstadium erst dann recht beginnt, nach 45—60 Minuten seine Akme erreicht, um dann ins Gegentheil überzugehen. Wir müssen uns daher zur Erklärung dieser Thatsache nach andern Momenten umsehen. Hier stossen wir zunächst auf das durch die Empirie festgestellte Factum, dass ätherische Oele in geringen Dosen, wie unter der gewöhnlichen Form von Ptisanen, erregend wirken. Dies können wir zur Erklärung heranziehen, indem wir uns vorstellen, dass die Resorption sehr allmählig vor sich geht, dass erst nur geringere Quantitäten in die Säftemassen aufgenommen werden und sich eine excitirende Wirkung auf das Centralnervensystem geltend macht. Mit der fortschreitenden Resorption tritt dann nach und nach eine Depression der vitalen Vorgänge auf, welche sich am deutlichsten ausprägt in der hochgradigen Herabsetzung der Reflexthätigkeit. Dann haben andere Versuche mich belehrt, dass unter denselben Umständen nicht bei allen Thieren gleich stark dies Erregungsstadium auftritt, dass mithin auch individuelle Verschiedenheiten hier mit in Frage kommen.

Betrachten wir weiter, so sehen wir, dass merkwürdiger Weise nach Trennung des Hirns vom Rückenmark die Reflexthätigkeit noch mehr gesunken ist, während doch das Gegentheil erwartet werden sollte. Es ist dieser Umstand von grosser Wichtigkeit für die Beantwortung der Frage, welches Organ von den ätherischen Oelen beeinflusst wird, und soll daher in dem Theile meiner Abhandlung, wo diese Frage eingehender erörtert wird, gebührend berücksichtigt werden.

Ferner sahen wir, dass Reizung des Rückenmarkes oder der blossgelegten Nerven kräftige Muskelkontraktionen zur

Folge haben, dass die Leitung vom Rückenmark zu den motorischen Endorganen und in diesen selbst also keine Störung erlitten hat. Ich will nicht leugnen, dass die Contraktionen bei derartigen direct auf die Nerven applicirten Reizen beim normalen Frosch kräftiger und prompter sind, da mir jedoch keine Zeit zu Gebote stand, näher auf diese Frage einzugehen, so muss ich sie offen lassen und mich damit begnügen, sie hier angedeutet zu haben.

Endlich müssen wir der lange nachhaltigen Wirkung gedenken, indem die Thiere erst am 2. und 3. Tage nach der Vergiftung annähernd in normalen Zustand zurückgekehrt waren.

B. Versuche mit Chamillenöl.

An das Baldrianöl schliesst sich eng in therapeutischer Hinsicht das ätherische Chamillenöl. Es sollen daher die mit demselben angestellten Reflexversuche in direktem Anschluss angeführt werden.

3. Versuch.

Ein gesunder kräftiger Frosch, der mit Wasser in Berührun gebracht, während 60 Sekunden keine Reflexbewegung gemacht hatte, wurde in die Säure getaucht; es zeigte sich folgender Zustand der Reflexthätigkeit:

	R	L
	17	18
	22	22
	15	14

Jetzt wurden 4 Tropfen Chamillenöl injicirt und von 15 zu 15 Minuten geprüft.

Nach	15	M.	16	14
„	30	„	18	20
„	45	„	9	10
„	60	„	10	12

		R	L
Nach	75 M.	9	9
„	90 „	8	12
„	105 „	17	16

Der Frosch zeigt jetzt schon bedeutend herabgesetzte Lebensenergie. Die Muskulatur ist schlaff, die Athmung seltener, die Rückenlage wird dauernd ertragen.

„	120 „	19	18
„	135 „	20	20
„	150 „	25	25
„	165 „	22	22
„	180 „	29	30
„	195 „	31	31
„	210 „	37	35
„	225 „	41	40
„	240 „	—	—

Da sich dasselbe Resultat bei wiederholter Probe ergab, so wurde der Frosch in der beschriebenen Weise decapitirt und sofort die Pfoten auf's Neue in die Säure getaucht. 3 Minuten langes Verweilen in derselben löste keine Reflexbewegung aus, nur ab und zu waren geringe Bewegungen der Zehen zu bemerken. Bei Verletzungen des Rückenmarks mit einer Nadel erfolgen sofort Contraktionen der gesammten Muskulatur. Bei Eröffnung des Thorax werden die kräftigsten Abwehrbewegungen gemacht. Das Herz contrahirt sich noch etwa 22 Mal in der Minute.

4. Versuch.

Ein mehrere Tage vorher präparirter Reflexfrosch zeigt in Wasser mit den Pfoten getaucht keine Reaktion, mit Säure geprüft entstehen die Reflexbewegungen:

R	L
7	7
9	8
8	8

Jetzt wurden dem Frosch 4 Tropfen Chamillenöl subkutan beigebracht.

			R	L
Nach	15	M.	8	9
„	30	„	5	5
„	45	„	4	5
„	60	„	8	7
„	35	„	12	11
„	90	„	15	15

Der Frosch liegt jetzt ganz apathisch auf dem Bauche da, stützt sich nicht mehr auf die Extremitäten, der Tonus der Muskulatur ist geschwunden.

„	105	„	18	21
„	120	„	30	32
„	135	„	27	27
„	150	„	41	40
„	165	„	51	54
„	180	„	47	46
„	195	„	—	—

Ebenso reagirte der Frosch nicht bei 3 kurz nacheinander vorgenommenen Prüfungen. Jetzt wurde er gut abgewaschen und während dies mehrmals an diesem Tage wiederholt wurde, in ein offenes Glasgefäss gesetzt, dessen Boden mit Wasser bedeckt war. Am Abend des folgenden Tages war der Frosch fast vollständig wohl, reagirte sehr prompt auf äussere Reize und war kaum von andern Reflexfröschen zu unterscheiden.

Aus den vorstehenden, sowie meinen andern mit Chamillenöl angestellten Reflexversuchen muss ich die Schlussfolgerung ziehen, dass es gleichwie das Baldrianöl die Reflexthätigkeit herabsetzt. In mehreren Punkten differiren beide Oele jedoch etwas. Zunächst fällt auf, dass bei den mit dem Chamillenöl vergifteten Thieren das Erregungsstadium bedeutend länger anhält, dass die Depression später auftritt. Ferner ist hervorzuheben, dass zur Erzielung des gewünschten Erfolges verhältnissmässig grössere Dosen des Chamillenöls erforderlich sind, so dass ich mehremal nach Injection von 1 Tropfen Chamillenöl keine Depression der Reflexthätigkeit constatiren konnte, während dies wohl bei Ein-

verleibung der gleichen Dosis Baldrianöl der Fall war. Endlich glaube ich beobachtet zu haben, dass die Wirkung des Chamillenöls bei annähernd gleichen Gewichtsverhältnissen lange nicht so nachhaltig ist wie die des Baldrianöls.

In sämmtlichen andern Punkten stimmen die beiden Oele überein, so in der Verlangsamung der Respiration, in dem Schwunde des Muskeltonus, in dem frühzeitigen Auftreten der äussern Erschlaffung, während sich die Reflexerregbarkeit noch nicht wesentlich herabgesetzt zeigt, und endlich in dem Verhalten nach der Dekapitation.

C. Versuche mit Eucalyptusöl.

Von der antispasmodischen Wirkung des Eucalyptols machte in Deutschland die Praxis bisher noch keinen Gebrauch, wie denn überhaupt dies nach den verschiedensten Richtungen so wirksame Medikament verhältnissmässig noch wenig therapeutisch angewandt wurde. Dieselbe war von Herrn Professor Binz bei Arbeiten über die fieberwidrigen Eigenschaften des Eucalyptols aufgefunden worden und wurde dann von mir mittelst unserer Probe untersucht und constatirt. Diese Beobachtung wurde von Herrn Professor Binz bereits in der Niederrheinischen Gesellschaft besprochen, als kurz nachher Gimbert's Arbeiten bei uns bekannt wurden, welcher ebenfalls diesen Einfluss des Eucalyptols bei seinen Versuchen mit Kaninchen bemerkt hatte. Aus den mit diesem Oele angestellten Versuchen hebe ich folgende hervor:

5. Versuch.

Ein kräftiger unversehrter Frosch reagirte während 60 Sekunden in Wasser getaucht nicht. Bei den Prüfungen mit verdünnter Schwefelsäure ergaben sich folgende Zahlenwerthe:

			R	L	
			16	15	
			6	7	
			8	7	
			7	8	
					Es erfolgte nun die Injektion von 3 Tropfen Eucalyptol. Hiernach war das Verhalten des Frosches folgendes:
Nach	15	M.	8	8	
„	30	„	11	12	
„	45	„	9	10	
					Der Frosch zeigt nunmehr die Vergiftungssymptome, wie sie bereits beim Baldrianöl beschrieben sind, Unsicherheit in den Bewegungen, Unregelmässigkeit in der Respiration, mangelhafter Gebrauch der Extremitäten u. s. w. Die Rückenlage wird jedoch noch nicht ertragen.
„	60	„	8	9	
„	75	„	21	21	
					Das Thier erträgt jetzt dauernd die Rückenlage, macht keine spontanen Bewegungen mehr, liegt platt auf dem Bauche da; in ein Gefäss mit Wasser gesetzt sinkt er zu Boden, ohne Schwimmversuche zu machen.
„	90	„	19	20	
„	105	„	21	21	
„	120	„	19	20	
„	135	„	26	27	
„	150	„	32	31	
„	165	„	39	40	
„	180	„	45	50	
„	195	„	56	—	
„	210	„	—	—	

Dasselbe Resultat ergibt sich bei zweimaliger kurz nachher wiederholter Prüfung. Darauf wurde der Frosch dekapitirt und nochmals 3 Minuten lang in die Säure getaucht. Auch hier zeigte sich wie bei dem Baldrianöl und Chamillenöl während 3 Minuten

keine Reflexbewegung. Betupfen mit concentrirter Essigsäure, Verletzung des Rückenmarks mit einer Nadel. Kneipen des blosgelegten Ischiadicus hatten Contraktionen der Muskulatur zur Folge. Das Herz pulsirte noch.

6. Versuch.

Ein Tags vorher präparirter Reflexfrosch blieb mit Wasser geprüft reaktionslos; in die verdünnte Schwefelsäure getaucht zeigte sich nachfolgender Zustand der Reflexerregbarkeit:

	R	L	
	16	14	
	13	14	
	14	13	
			Nun wurden diesem Frosche 2 Tropfen Eucalyptol einverleibt.
Nach 15 M.	24	22	
„ 30 „	24	21	
„ 45 „	32	29	
„ 60 „	29	34	
			Der Frosch bedient sich seiner Extremitäten nicht mehr, liegt flach auf dem Bauche. Der Tonus der Muskulatur ist aufgehoben.
„ 75 „	42	45	
„ 90 „	46	52	
„ 105 „	56	49	
„ 120 „	46	45	
„ 135 „	54	54	
„ 150 „	42	45	
„ 165 „	31	34	
„ 180 „	38	34	

Im Ganzen ist zu bemerken, dass der Zustand dieses Frosches lange nicht das Bild der Depression darbot, wie ich es bei mit Chamillen- oder Baldrianöl stets sah.

Am 2. Tage, etwa 42 Stunden nach Beginn des Versuches, in welcher Zeit der Frosch häufig abgespült worden war, befand er sich wieder vollkommen wohl und munter und zeigte bei wiederholten Prüfungen kaum nennenswerthe Abweichungen von der zu Anfang des Versuches constatirten Reflexerregbarkeit.

Die Schlüsse, die ich aus meinen Versuchen mit Eucalyptol ziehe, sind folgende:

Dem Oleum Eucalypti globuli kommen entschieden reflexhemmende Eigenschaften zu, die im Wesentlichen mit denen der bereits erwähnten Oele übereinstimmen. Die Punkte, worin dasselbe von jenen differirt, sind etwa, dass das Eucalyptol fast gar nicht excitirend wirkt, sondern dass sich gleich von vorn herein die deprimirenden Eigenschaften geltend machen. Auch müssen wir der nur kürzere Zeit anhaltenden Depression gedenken, was vielleicht zum Theil auf einer schnelleren Ausscheidung aus dem Organismus beruhen mag. Was die Stärke seiner Wirkung betrifft, so setze ich sie nahezu der des Chamillenöls gleich.

D. Versuche mit Kampher.

Von grossem Interesse musste es sein, die von Binz früher bereits erfahrene reflexhemmende Wirkung des Kamphers bei Kaltblütern mittelst unserer Methode zu demonstriren und so in überzeugendster Weise jenes Factum, das mit der Einwirkung auf Warmblüter, bei welchen der Kampher Krämpfe hervorbringt, in so grellem Gegensatze steht, zu erweisen. Die nachfolgenden Versuche sind hinreichend dazu angethan, diesen Erweis zu liefern.

7. Versuch.

Ein gesunder unversehrter Frosch wird der Prüfung mit destillirtem Wasser unterworfen; keine Reaktion trat ein in 60 Sekunden. Dasselbe wurde mehrmals mit der verdünnten Säure vorgenommen. Hierbei zeigte sich:

R	L
9	8
6	7
7	8

Jetzt bekam der Frosch 0,3 einer Lösung von 1,0 Kampher in 10,0 Olivenöl, also etwa 0,03 Kampher subkutan beigebracht und unter die Haut verrieben. Der Frosch ist anfangs sehr erregt, beruhigt sich jedoch nach und nach.

			R	L	
Nach	15	M.	8	8	
„	30	„	20	21	
					Beim Anfassen sträubt sich der Frosch lebhaft und beruhigt sich erst nach und nach.
„	45	„	20	20	
					Die Abwehrbewegungen sind jetzt weniger energisch. Die Rückenlage wird noch nicht ertragen.
„	60	„	37	38	
					Die Rückenlage wird ertragen. Die gesammten Lebensfunktionen sind herabgesetzt. Zuweilen macht der Frosch Versuche die Extremitäten zu bewegen, dies geschieht jedoch in zitternder, nicht mit der gehörigen Energie ausgeführter Weise.
„	75	„	45	43	
„	90	„	46	49	
					Der Frosch liegt vollständig apathisch auf dem Bauche und zeigt alle Symptome einer intensiven Narkose.
„	105	„	37	39	
„	120	„	—	—	

Der Frosch machte keine Reflexbewegung während weiterer 3 Minuten, wo seine Pfoten in die Säure getaucht waren. Nur beim 130. Metronomschlag zuckte der ganze Körper ohne dass jedoch eine Pfote aus der Säure gehoben wurde. Auch bei 2 folgenden in Pausen von 15 Minuten vorgenommenen Proben trat keine Reflexbewegung ein. Betupfen mit concentrirter Essigsäure hatte nach 4 Sekunden energische Abwehrbewegungen zur Folge. Am folgenden Morgen, etwa 19 Stunden nach Beginn des Versuches, trat noch keine Reflexzuckung ein bei 1 Minute langem Eintauchen in die

Säure, Auch äusserlich zeigte das Thier noch alle Symptome einer tiefen Depression, es lag platt auf dem Bauche, athmete kaum sichtbar, der Muskeltonus war geschwunden, Nadelstiche bewirkten keine Reaktion. Erst am Abende des 3. Tages, während welcher Zeit der Frosch öfters abgespült und in einem gut ventilirten feuchten Glasgefäss aufbewahrt wurde, hatte er sich wieder etwas erholt, bediente sich seiner Extremitäten wieder und beantwortete angebrachte Reize mit Reflexbewegungen. Am 5. Tage nachher war das Thier wieder munter.

8. Versuch.

Ein 2 Tage vorher präparirter Reflexfrosch wurde benutzt. In destillirtes Wasser getaucht, reagirte er nicht; mit der Säure geprüft zeigte er folgenden Zustand der Reflexthätigkeit:

			R	L	
			9	10	
			7	9	
			9	10	
					Der Frosch bekommt jetzt 0,03 Kampher in obiger Lösung beigebracht und unter die Haut verrieben. Auch dieser Frosch zeigte sofort nach der Injektion grosse Erregtheit, welche sich erst nach und nach verlor.
Nach	15	M.	3	3	
„	30	„	2	3	
„	45	„	3	3	
„	60	„	8	9	
					Der Frosch liegt auf dem Bauche ohne sich auf die Extremitäten zu stützen. Die Respiration ist verlangsamt.
„	75	„	13	17	
„	90	„	35	35	
„	105	„	30	31	
„	120	„	—	—	
„	135	„	—	—	
„	150	„	—	—	

Auch 20 Stunden nach Anfang des Versuches lag die Reflex-

erregbarkeit noch so darnieder, dass 3 Minuten langes Eintauchen in die Säure keine Reflexbewegung hervorbrachte. Der Frosch blieb am Leben und zeigte erst am 4. Tage annähernd normale Verfassung.

An meine Versuche mit dem Kampher knüpfe ich folgende Betrachtung über dessen Einfluss auf den Kaltblüter. Der Kampher setzt, in noch nicht tödtlichen Gaben beigebracht, bei Fröschen bedeutend die Reflexthätigkeit herab. Das häufig beobachtete Steigen derselben in der nächsten Zeit nach der Einverleibung, wo sich äusserlich bereits eine Herabsetzung der vitalen Funktionen bemerkbar macht, theilt der Kampher mit dem Baldrianöl und dem Camillenöl. Ueber die Ursache dieser Erscheinung habe ich mich bereits ausgesprochen. Was die Bemerkung Monro's betrifft*), wonach der Kampher auch bei Fröschen Krämpfe hervorbringen soll, so beruht dieselbe wohl auf ungenauer Beobachtung folgender Erscheinung, die bereits im 7. Versuche angedeutet und auch sonst noch häufig von mir gesehen wurde: Zu einer Zeit, wo die Intoxikation noch keine vollständige ist, macht der Frosch mitunter noch Bewegungsversuche, die jedoch nicht mit der Energie wie beim normalen Thier ausgeführt werden, sondern von zitterndem, häsitirendem Charakter sind, ähnlich den Bewegungen, wie wir sie bei mit Sklerose der Centralorgane Behafteten sehen. Es ist klar, dass bei oberflächlicher Beobachtung jene Bewegungsversuche mit Krämpfen verwechselt werden können. Was die Stärke der Kampherwirkung betrifft, so ist sie wohl noch über die des Baldrianöls zu setzen, da die Intoxikation einestheils früher auftritt, anderntheils länger anhält.

E. Versuche mit Cuminöl.

Von den mit dem Römischkümmelöl (von Cuminum

*) Vgl. Nothnagel, Arzneimittellehre. 1870. S. 596.

Cyminum) angestellten Versuchen sei zunächst einer erwähnt, der nach mancher Richtung interessant ist, der in derselben Weise mit den andern Oelen angestellt fast zu gleichen Resultaten geführt hat.

Es wurde das vorher geprüfte Versuchsthier in eine Glasglocke von ungefähr 2—3 Liter Cubikinhalt gebracht, in deren Kuppel 5—10 Tropfen des zu untersuchenden Oels gegossen waren. Ferner wurde in dieselbe ein Blatt Fliesspapier gebracht, passend, um zu verhindern, dass die Frösche beim etwaigen Umherspringen in dem Glasgefäss sich die Haut verunreinigten mit dem Oele, und so Reize gesetzt würden, welche bei den Reflexproben störend gewirkt hätten. Endlich wurde die Glocke, nachdem der Frosch hineingebracht war, luftdicht abgeschlossen und von 5 zu 5 Minuten die Proben angestellt.

9. Versuch.

Ein grosser Frosch zeigt mit destillirtem Wasser geprüft keine Reaktion; in die Säure getaucht verhält er sich folgendermaassen:

	R	L	
	12	11	
	9	10	
	7	9	
	8	8	
			Jetzt wurde er in die Glocke gesetzt, in welche 8 Tropfen Oleum Cumini gegossen waren. Der Frosch bewegt sich sehr viel, springt umher; die Athmung ist beschleunigt und geht nur mit sichtlicher Anstrengung vor sich.
Nach 5 M.	6	7	
			Nunmehr wird der Frosch ruhig, liegt platt auf dem Bauche und erträgt zuletzt auch die Rückenlage dauernd.

			R	L
Nach	10	M.	15	20
„	15	„	35	36
„	20	„	55	—
„	25	„		

Bei 3 kurz nacheinander vorgenommenen Prüfungen machte der Frosch keine Reflexbewegung mehr in 60 Sekunden. Dasselbe Resultat ergab sich bei den Proben mit dem dekapitirten Thier. Das Herz machte noch 19 Contraktionen in der Minute. Verletzung des Rückenmarks mit einer Nadel hat allgemeine Contraktion der Muskeln zur Folge.

10. Versuch.

Ein 3 Tage vorher präparirter Reflexfrosch wurde mit verdünnter Schwefelsäure geprüft, nachdem er in Wasser getaucht keine Reflexbewegung gemacht hatte; hierbei zeigte sich:

			R	L	
			12	10	
			12	9	
			11	8	
					Es erfolgte die Injektion von 3 Tropfen Cuminöl.
Nach	15	M.	10	11	
„	30	„	10	9	
„	45	„	11	9	
„	60	„	19	20	
„	75	„	17	20	
					Der Frosch liegt ziemlich apathisch auf dem Bauche und widerstrebt kaum beim Anfassen.
„	90	„	30	27	
„	105	„	43	43	
„	120	„	41	43	
„	135	„	34	32	
„	150	„	30	32	
„	165	„	51	49	
„	180	„	44	41	
„	195	„	—	—	

Ebenso hebt der Frosch bei später vorgenommenen Proben nicht die Pfoten aus der Säure. Nach der Dekapitation beobachtete ich dasselbe.

11. Versuch.

Ein Tags vorher präparirter Reflexfrosch zeigte folgenden Zustand der Reflexthätigkeit:

			R	L	
			19	15	
			20	17	
			20	17	
					Es werden jetzt 3 Tropfen Cuminöl unter die Rückenhaut injicirt.
Nach	15	M.	18	18	
„	30	„	8	9	
„	45	„	9	10	
„	60	„	32	32	
„	75	„	30	27	
„	90	„	20	14	
					Der Frosch zeigt jetzt vollständig die bekannten Intoxikationsphänomene und leistet beim Anfassen keinen Widerstand mehr.
„	105	„	36	35	
„	120	„	43	41	
„	135	„	46	46	
„	150	„	46	44	
„	165	„	38	45	
„	180	„	—	45	
„	195	„	—	—	

Ebenso traten bei 3 ferneren Prüfungen keine Reflexzuckungen ein. Der Frosch wurde jetzt gut abgespült und in ein gut ventilirtes Gefäss gebracht, dessen Boden mit Wasser bedeckt war. Am folgenden Tage schien er wieder ziemlich munter, beim Kneipen mit der Pincette machte er Fluchtversuche. 21 Stunden nach dem Versuche geprüft, reagirte er rechts beim 21., links beim 23. Metronomschlag. Es war also die Reflexerregbarkeit nahezu gleich der ursprünglichen. Am 2. Tage nachher war er kaum von andern Reflexfröschen zu unterscheiden.

Aus meinen Versuchen mit dem Cuminöl ziehe ich den Schluss, dass es gleich den anderen Oelen die Reflexerregbarkeit herabsetzt und zwar mit voraufgehendem Stadium der Erregung. Letzteres sowohl wie ganz besonders die Depression sind jedoch nicht so hochgradig, wie wir dies bei den andern Oelen beobachten konnten. Was nämlich die Stärke der Wirkung betrifft, so halte ich sie für etwas schwächer, wie die des Eucalyptols. In den andern Punkten stimmt es mit den andern Oelen fast ganz überein.

Fassen wir jetzt zum Schlusse dieses Capitels kurz die gewonnenen Sätze zusammen, so sind es im Wesentlichen folgende:

1) Die von mir untersuchten ätherischen Oele setzen bei Fröschen, in noch nicht tödtlichen Gaben beigebracht, in hohem Grade die Reflexerregbarkeit herab, welche Wirkung je nach der Quantität und der Art des einverleibten Oeles mehrere Tage anhalten kann.

2) Was die Stärke und Nachhaltigkeit der Wirkungsweise betrifft, so scheint am wirksamsten der Kampher, darauf das Baldrianöl, das Chamillenöl, das Eucalyptol und dann das Cuminöl.

3) Jener Depression geht bei dem Kampher, Baldrianöl, Chamillenöl und Cuminöl fast stets ein Stadium der Erregung vorher.

4) die ätherischen Oele wirken in schwächeren Dosen erregend, jedoch geht dieser Einfluss nach einigen Stunden schon vorüber.

5) Die ätherischen Oele machen ihren reflexhemmenden Einfluss geltend, auch wenn Hirn und Rückenmark getrennt sind, also ein Zustand geschaffen ist, wo normaliter die Reflexerregbarkeit gesteigert ist. Sie wirken also keinesfalls von den unterstellten reflexhemmenden Centren des Gehirns aus.

II.

Untersuchungen über den Einfluss der ätherischen Oele bei Thieren mit künstlich gesteigerter Reflexerregbarkeit.

Nach Feststellung der Thatsache, dass den ätherischen Oelen lähmende Eigenschaften auf die Reflexcentren eines gesunden Thieres zukommen, lag nichts näher, als ihren Einfluss zu prüfen bei krankhaft gesteigerter Reflexerregbarkeit. Eine Leichtigkeit war es, Thiere in jenen Zustand zu versetzen; besitzen wir doch eine ziemliche Anzahl solcher die Reflexerregbarkeit steigernden Mittel. Ich benutzte bei meinen Untersuchungen zu genanntem Zweck die stärksten von jenen Giften, das Strychnin, Brucin und kohlensaures Ammoniak. Was den Einfluss derselben auf die Centralorgane betrifft, so ist derselbe vielfach Gegenstand eingehenderer Untersuchungen gewesen. Hier folgt das Wesentlichste von jenen Resultaten:

Strychnin und Brucin bewirken bei damit vergifteten Thieren sowohl spontan als bei der leisesten Erschütterung auftretenden Tetanus der ganzen Körpermuskulatur; schliesslich wird durch Erschöpfung und Lähmung der Respirationsmuskeln und des Herzens der Tod herbeigeführt.

Nach den Untersuchungen von Stannius, Kölliker, Brown-Sequard und Bonefin Spence ist das Rücken-

mark als das afficirte Organ zu betrachten, und nach jenen Forschern muss eine molekulare Wirkung auf das Rückenmark als wahrscheinlich angenommen werden und nicht krampfhafte Contraktion der Gefässe. Nach den neueren Untersuchungen von Siegmund Mayer soll das Gift „zuerst auf das vasomotorische Centrum einwirken, dann auf das Hemmungscentrum für das Herz, an dritter Stelle in so heftiger Weise auf das Athmungscentrum, dass die Erregung von diesem auf die gesammte quergestreifte Muskulatur irradiirt und zuletzt auf den reflektorischen Apparat im Rückenmark."

Strychnin und Brucin unterscheiden sich darin von einander, dass Brucin in grösserer Dosis gegeben werden muss als das Strychnin, um toxisch oder letal zu wirken, und dass es wegen seiner grösseren Löslichkeit schneller ausgeschieden wird und daher seine Wirkung schneller vorüber geht. Als Gegengifte galten bisher verschiedene stets dann wieder als irrig erkannte Substanzen. Auch der lebensrettende Einfluss der künstlichen Respiration bei tödtlichen Strychnindosen an Thieren, wie er von Leube behauptet wurde, konnte von Rossbach nicht bestätigt werden. (Centralblatt für die med. Wissenschaften 1873 Nr. 24.)

Ueber das kohlensaure Ammoniak sind in neuerer Zeit von Rosenstein (Virchow's Archiv, Band 56 Heft 3) Untersuchungen veröffentlicht worden, welche er in Folgendem zusammenfasst:

„Das kohlensaure Ammoniak in gehöriger Menge in's Blut gebracht, ist im Stande, einen Complex von Erscheinungen zu produciren, welche vollkommen dem der Epilepsie gleichen. Die Krämpfe, die durch das Ammoniak hervorgerufen werden sind unzweifelhaft cerebraler Natur und können nach Trennung des Hirns vom Rückenmark nicht erzeugt werden. Sie sind höchst wahrscheinlich der Effekt einer direkten Einwirkung dieses Giftes auf die Nervensub-

stanz des cerebralen Krampfcentrums, wenigstens werden sie sicher nicht durch Vermittelung des Halssympatikus oder der Vagi zu Stande gebracht. Vorangegangene Narkose durch Morphium, Chloroform oder Chloralhydrat übt auf das Zustandekommen der Krämpfe keinen Einfluss."

Während wir also im Strychnin und Brucin Gifte vor uns haben, welche durch Einwirkung auf das Rückenmark selbst noch beim dekapitirten Thiere Krämpfe hervorbringen, sind die durch das Ammoniak hervorgebrachten cerebraler Natur. In einer grössern Reihe von Versuchen studirte ich den Einfluss der ätherischen Oele jenen Giften gegenüber. Einige der interessantesten erwähne ich hier.

Ich verfuhr meist in der Weise, dass ich zuerst das zu untersuchende Oel beibrachte, darauf zu einer Zeit, wo die theilweise Resorption angenommen werden konnte, die betreffende krampfmachende Substanz. Die langsame und allmählige Resorption der ätherisehen Oele machte ein derartiges Verfahren nothwendig. Freilich unterliess ich es nicht, auch in der umgekehrten Weise zu procediren, um die Resultate verallgemeinern zu können, was die nachfolgenden Versuche bestätigen werden.

A. Versuche mit Baldrianöl.

12. Versuch.

Baldrianöl und Brucin.

2 Frösche M und B von fast gleicher Grösse und Beschaffenheit wurden benutzt. M*) bekam 0,02 Baldrianöl injicirt und nach 25 Minuten, als sich die ersten Intoxikationssymptome zeigten, noch 0,0005 Brucin. B, der als Controllthier dienen sollte, bekam gleichzeitig dieselbe Menge Brucin.

*) M bedeutet stets das Thier, was Gift und Gegengift in seinem Körper gemischt trug.

Gleich nach der Injektion des Brucins bewegten sich beide Thiere lebhaft in ihren Gefässen umher, beruhigten sich jedoch nach kurzer Zeit.

30 Min. M zeigt ausser einer mässigen Schlaffheit keine besondern Symptome, bei Verletzung eines Körpertheils mit Nadelstichen zieht er dieselben an sich.

B zeigt keine Zuckung beim Erschüttern der Unterlage; kneipt man ihn mit der Pincette, so sucht er wegzuspringen.

45 Min. M liegt apathisch in seinem Glasgefäss, beim Erschüttern reagirt er gar nicht, bei taktilen Reizen nur sehr wenig.

B zuckt lebhaft zusammen beim Anstossen an den Tisch, ebenso bei Berührungen. In der übrigen Zeit kauert er bewegungslos in seinem Behälter.

60 Min. M zeigt im Wesentlichen dasselbe Verhalten wie vorher, nur ist bei starkem Rütteln des Gefässes leichtes Zucken der Extremitätenmuskeln zu bemerken.

B bekommt bei Erschütterungen sowohl als auch häufig spontan die heftigsten Streckkrämpfe. Dieser Zustand bleibt bei beiden Thieren während der nächsten 2 Stunden unverändert derselbe. Von Convulsionen, welche auch nur annähernd die Stärke der von B erreicht hätten, war bei M keine Spur zu sehen; eine geringe Erregung dokumentirte sich bei M nur dadurch, dass bei starken Erschütterungen des Tisches kurze Zuckungen in einzelnen Muskelgruppen erfolgten.

Am folgenden Morgen, etwa 18 Stunden nach der Vergiftung, war M ziemlich munter, sass aufrecht in seinem Glase, reagirte prompt auf taktile Reize und machte Fluchtversuche.

B hatte noch immer Krämpfe und wurde deshalb getödtet.

M blieb am Leben.

13. Versuch.

Baldrianöl und Strychnin.

Von Interesse war es, die Wechselwirkung von Baldrianöl und Strychnin am dekapitirten Thiere zu untersuchen, bei welchem ja bekanntlich das Strychnin noch ebenfalls Tetanus hervorbringt. Es frug sich nun, ob dieser ausbleiben würde bei einem vorher mit Baldrianöl behandelten Thier. Zu dem Zwecke wurden einem kräf-

tigen Frosch 3 Tropfen Baldrianöl injicirt. Nach einer Stunde zeigten sich die ersten Vergiftungssymptome. Es wurde dann die Dekapitation in der mehrfach erwähnten Weise vorgenommen; dasselbe geschah mit einem andern Frosch S, und darauf wurde beiden zu gleicher Zeit 0,005 Strychnium nitricum beigebracht.

Beide Thiere lagen platt auf den Bauch hingestreckt und zeigten in den ersten 15 Minuten weder Verschiedenheiten in ihrem Verhalten noch überhaupt etwas Bemerkenswerthes.

30 Min. nach der Strychnin-Injektion zeigte S bereits krampfhafte Contraktionen der Extremitätenmuskeln.

M liegt noch vollkommen ruhig.

45 Min. Bei S nehmen die Convulsionen bedeutend an Heftigkeit zu und entstehen nicht nur bei dem leisesten äusseren Anlass, sondern auch spontan.

Bei M sind nur bei ganz genauem Zusehen Zuckungen zu bemerken, aber auch nur dann, wenn beträchtliche Erschütterungen der Unterlage stattfinden.

Dies Verhalten beider Thiere bleibt das nämliche in den folgenden $2^1/_2$ Stunden. Dann lassen bei S in Folge Absterbens die Convulsionen nach, während M fast vollkommen frei geblieben war von jenen pathologischen Reflexerscheinungen.

14. Versuch.

Baldrianöl und kohlensaures Ammoniak.

Es wurde einem Frosch M ein grosser Tropfen Baldrianöl eingespritzt und unter die Haut vertheilt. Nach etwa $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunde traten die ersten Symptome der beginnenden Vergiftung ein. Alsdann wurden noch 0,02 Ammoniak in wässeriger Lösung eingespritzt; desgleichen geschah dies mit einem andern als Controllthier dienenden Frosch A. Die Anfangs sehr unruhigen Thiere werden bald stiller und liegen ruhig da, ab und zu Bewegungen machend, die schliesslich sehr unsicher wurden.

1 Stunde 20 Min. Bei A treten jetzt in Folge von Erschütterungen tonische Convulsionen auf.

M liegt schlaff da, macht zuweilen einige unsichere Bewegungen und ist im Uebrigen frei von Symptomen gesteigerter Reflexthätigkeit.

83 Min. A wird plötzlich sehr unruhig, es beginnen klonische Krämpfe, welche ihn auf den Rücken werfen, es entsteht lebhaftester Opisthotonus. Während die Extremitäten starr ausgestreckt sind, bemerkt man rhythmisches Zucken der Muskulatur derselben.

M verhält sich ganz wie oben.

95 Min. Der dauernde Tetanus bei A lässt nach, es treten nur noch häufigere Krampfanfälle auf (etwa 6 pro Minute); die Athmung ist ziemlich normal.

100 Min. A legt sich wieder auf den Bauch. Die Convulsionen sind sowohl an Zahl als Häufigkeit geringer.

M zeigt keine Spur von Krämpfen weder bei Erschütterungen noch spontan. Er liegt apathisch auf dem Bauche, zuweilen macht er Versuche sich zu bewegen.

110 Min. A hat nur noch bei Erschütterungen Convulsionen, sonst liegt er auf dem Bauche mit angezogenen Extremitäten.

M zuckt schwach zusammen bei heftigen Erschütterungen; zuweilen macht er den Versuch wegzuspringen. Der Tonus der Muskulatur ist noch nicht hergestellt.

120 Min. A erholt sich mehr und mehr, beim Klopfen an den Tisch entstehen noch schwache Krämpfe, während M nur leise zusammenzuckt und übrigens nur die Symptome eines mit geringer Dosis Baldrianöl vergifteten Frosches zeigt.

Beide Thiere bleiben am Leben, sind jedoch am Nachmittag und folgenden Morgen sehr schlaff, besonders gilt dies von dem mit Baldrianöl vergifteten Frosch.

Diese Versuche bieten uns manche interessante Betrachtungspunkte und führen uns in der Erkenntniss der Theile der Centralorgane, auf welche die ätherischen Oele einwirken, einen Schritt weiter.

Erstlich war die merkwürdige Thatsache zu constatiren, dass durch das beigebrachte Oel Brucinkrämpfe absolut nicht zum Ausbruche kamen, während sie bei dem Controlthier in gleicher Menge den heftigsten Tetanus hervorbrachten. Ferner trat diese Wirkung auch bei dem ohne Unterbrechung des Kreislaufs dekapitirten mit Strychnin vergifteten Thiere ein, welches Factum die bereits früher ausgesprochene Ansicht, die ätherischen Oele wirkten auf das Rückenmark, bestätigt.

Der Einwand, dass bei dem dekapitirten Thiere das Brucin oder Strychnin nicht resorbirt sei, kann nicht stattfinden, da ich fast stets dasselbe Resultat bei wiederholten Versuchen constatiren konnte. Davon, dass die mit Oel und Strychnin vergifteten Thiere noch nicht abgestorben waren, überzeugte ich mich wiederholt durch Verletzen des blossliegenden Rückenmarkes mit einer Nadel, wodurch noch Stunden nach der Dekapitation Muskelkontraktionen entstanden.

Ferner möchte ich auf den wichtigen Umstand hinweisen, dass die Frösche, die zugleich mit Oel und dem angewandten krampfmachenden Mittel vergiftet waren, sich gewöhnlich schneller wieder erholten, als dies sonst bei den mit ätherischen Oelen allein vergifteten Thieren der Fall war. Jedoch hatte ich auch einigemal Gelegenheit, das Gegentheil zu beobachten. Dieses schien dann der Fall zu sein, wenn die Dosis des Gegengiftes über das gerade ausreichende Maass hinausging.

Aus dem 14. Versuche ist zu ersehen, dass auch gegen die Ammoniakkrämpfe das Baldrianöl sich als kräftigstes Antidot erweist, wobei sich die bekanntesten Antispasmotika unwirksam erwiesen haben. Da nun das kohlensaure Ammoniak auf's Hirn wirken soll, so könnten vielleicht dem Baldrianöl, wenn es cerebrale Krämpfe hintan hält, auch direkte Einflüsse auf die im Hirn gelegenen Krampfcentren zukommen. Dass zuweilen bei heftigen Erschütterungen Zusammenzucken des Oelfrosches erfolgte, thut keinen Eintrag, da wir der Hauptsache nach ein gänzliches Freibleiben spontaner und reflektorischer Krämpfe constatiren konnten.

B. Versuche mit Chamillenöl.

15. Versuch.

Chamillenöl und Brucin.

Von zwei grossen und gleichbeschaffenen Fröschen bekam M

etwa 0,06 Chamillenöl injicirt. Nach Verlauf einer Stunde, wo die theilweise Resorption erwartet werden konnte, wurden ihm noch 0,0005 Brucin beigebracht, letzteres geschah gleichzeitig mit dem andern Frosch B.

Zunächst waren beide Thiere sehr erregt, doch verlor sich dies bald. Da in 90 Min. bei keinem der Frösche stärkere Symptome der Brucinvergiftung sich zeigten, so wurde abermals 0,0002 Brucin injicirt. Es trat nichts besonders auf bis nach 120 Min. B zuckt lebhaft zusammen wenn an den Tisch geklopft wird, sonst sitzt er ganz bewegungslos da.

M liegt ganz apathisch da, ohne spontane oder reflektorische Zuckungen zu zeigen.

135 Min. B macht ab und zu schwankende, unsichere Bewegungen; die Krämpfe treten beim Erschüttern heftiger auf.

M ganz wie oben.

150 Min. Bei B nehmen die Reflexkrämpfe klonisch-tonischen Charakter an, die einige Sekunden anhalten, jedoch noch nicht spontan auftreten.

160 Min. B bekommt klonisch-tonische Krämpfe und verfällt in Opisthotonus, im Ganzen halten diese Erscheinungen nicht lange an, kehren jedoch sofort wieder, wenn an der Unterlage gerüttelt wird.

M bietet keine Veränderung dar von dem oben geschilderten Verhalten.

180 Min. B zeigt nur noch Krämpfe bei Erschütterungen, dieselben nehmen an Intensität ab.

Auf diese Weise werden die Krampfanfälle bei B schwächer und schwächer, bis nach 210 Min. nur noch Convulsionen der Extremitätenmuskeln auftreten, wenn man an den Tisch klopft.

M war und blieb frei von Krämpfen.

Am folgenden Abend, wo ich beide Thiere wiedersah, war kein Unterschied bemerkbar. Dem äusseren Ansehen nach waren beide wohl.

16. Versuch.

Chamillenöl und Strychnin.

Ein kräftiger Frosch M wurde mit 5 Tropfen Chamillenöl ver-

giftet und dann nach $^3/_4$ Stunden decapitirt. Letzteres geschah gleichzeitig mit einem gleichen Thiere S. Beide bekamen darauf 0,006 Strychnin. Nach der Injektion zeigten beide das im 13. Versuche geschilderte Verhalten.

40 Min. nach der Strychninvergiftung sind bei S die ersten krampfhaften Zuckungen, besonders in den hintern Extremitäten bemerkbar, jedoch nur nach Stössen an seinem Behälter.

M liegt vollständig da wie nach der Injektion, rührt und bewegt sich nicht. Kneipt man eine Extremität mit der Pincette, so wird dieselbe langsam an den Körper gezogen.

65 Min. Die Convulsionen bei S sind beträchtlich stärker.

M zeigt keine Veränderung gegen vorher.

80 Min. Bei S sind die Convulsionen nach Erschütterungen viel anhaltender und tragen den Charakter von Tetanus an sich.

So blieb das Verhalten von S bis ungefähr nach 160 Min., dann liessen sämmtliche Symptome nach in Folge von Absterben der Nerven. Letzteres gilt ebenfalls von M, der aber ganz frei von Krämpfen geblieben war.

17. Versuch.

Chamillenöl und Ammoniak.

Von zwei Fröschen gleicher Grösse und Beschaffenheit wurde M 3 Tropfen Chamillenöl eingespritzt, darauf nach $^3/_4$ Stunden noch 0,02 kohlensaures Ammoniak. Ebenso wurde dem andern als Controllthier dienenden Frosch A gleichzeitig mit M 0,02 Ammoniak eingespritzt. Da mir aus meinen Voruntersuchungen bekannt war, dass Ammoniakvergiftung nie in den ersten 45 Minuten eintritt, so wurde zuerst nach jener Zeit geprüft.

45 Min. A zuckt beim Berühren der Nickhaut am ganzen Körper.

M reagirt nur an Ort und Stelle und auch hier träge.

Die Athmung ist beiderseits normal.

60 Min. A bewegt sich häufig in seinem Gefäss unruhig hin und her und zuckt lebhaft zusammen beim Klopfen an den Tisch.

65 Min. A verfällt in heftigen Tetanus, wobei die Extremitätenmuskeln das Phänomen der fibrillären Zuckung zeigen.

M liegt ruhig da, die Athmung ist unregelmässig.

75 Min. Bei A sind die Convulsionen jetzt so heftig, dass er durch sie auf den Rücken geworfen wird und unfähig ist, eine andere Lage einzunehmen.

M zeigt absolut keine Krämpfe, weder spontan noch bei Berührungen. Er liegt comatös auf dem Bauche, die Athmung ist unregelmässig. Er erträgt die Rückenlage nicht und macht beim Anfassen schwache, abwehrende Bewegungen.

90 Min. status idem bei beiden Thieren.

105 Min. Die spontanen Convulsionen bei A treten jetzt seltener auf und sind von geringerer Intensität; das Gleiche gilt von den durch Erschütterungen sofort hervorgerufenen Krämpfen.

120 Min. Bei A status idem. Nur hören die spontanen Krampfanfälle auf.

M ist noch apathischer und somnolenter jetzt geworden, er erträgt die Rückenlage, reagirt auf stärkere Reize ziemlich energisch ohne in Convulsionen zu verfallen. Dieser Status erhielt sich während der ganzen folgenden Zeit der Beobachtung. Beide Frösche erholten sich langsam, bis sie dann am Abend des folgenden Tages äusserlich ganz wohl erschienen.

Wie es aus der Gleichartigkeit der schon bei den Reflexversuchen hervorgehobenen Wirkung des Baldrianöls und des Chamillenöls erwartet werden konnte, so stimmen diese beiden Oele auch, was ihre Wechselwirkung dem Strychnin, Brucin und Ammoniak gegenüber betrifft, vollständig mit einander überein. Wie bereits oben hervorgehoben wurde, zeichnet sich das Chamillenöl auch den genannten Tetanicis gegenüber durch die geringere Herabsetzung der vitalen Funktionen vor dem Baldrianöl aus. Im Uebrigen gilt das von letzterem oben Gesagte auch unbeschränkt vom Chamillenöl. Um Wiederholungen zu vermeiden, genüge daher, dieser Thatsache Erwähnung gethan zu haben.

Versuche mit Eucalyptusöl.

18. Versuch.

Eucalyptol und Strychnin.

Einem kräftigen Frosch M von mittlerer Grösse wurde ein grosser Tropfen Eucalyptusöl injicirt. Nach $^3/_4$ Stunden wird er in der beschriebenen Weise decapitirt und mit 0,007 Strychnin vergiftet. Desgleichen wurde ein ebensolcher Frosch S dekapitirt und erhält ebenfalls 0,007 Strychnin.

Zunächst zeigte sich nichts Bemerkenswerthes in dem Aeussern beider Thiere. Nach 30 Minuten jedoch begannen bei S in Folge von Klopfen an den Tisch Zuckungen aufzutreten, die langsam stärker wurden.

Bei M ist zu dieser Zeit nichts Auffallendes zu constatiren.

45 Min. Die Krämpfe bei S sind jetzt heftiger und lassen weniger schnell nach wie vorher.

M zeigt denselben Status wie vorher.

60 Min. Bei S ist jetzt vollständiger Tetanus eingetreten.

M liegt noch ganz so ruhig da, wie nach der Dekapitation.

Dieser Zustand erhält sich bei beiden Thieren fast $2^1/_2$ Stunden, wo beide dann abgestorben sind. M blieb frei von Convulsionen. Bei nachträglicher Verletzung des Rückenmarkes entstehen schnell vorübergehende Zuckungen.

19. Versuch.

Eucalyptol und Ammoniak.

Einem kräftigen Frosch M wurden 2 Tropfen Eucalyptol eingespritzt. Nach einer Stunde wurden ihm noch 0,022 Ammoniak beigebracht. Das letztere geschah gleichzeitig mit ihm mit einem gleichbeschaffenen Frosch A. Beide Thiere sprangen nach der Injection lebhaft in ihren Behältern umher und beruhigten sich erst nach einiger Zeit.

30 Min. A ist sehr unruhig, jedoch sind die Bewegungen weniger kräftig. Die Extremitäten fungiren nicht mehr normal; bei taktilen Reizen sucht er zu entfliehen.

M liegt ruhig da, erträgt die Rückenlage noch nicht, die Nickhaut reagirt prompt, beim Kneipen mit der Pincette macht er abwehrende Bewegungen.

60 Min. A zeigt bei Reizen erhöhte Reflexthätigkeit, von Krämpfen ist noch nichts bemerkbar. Er bekommt jetzt noch 0.0075 Ammoniak.

M ist sehr schlaff, erträgt die Rückenlage, auf taktile Reize reagirt er jedoch träge; auch M bekommt dieselbe Gabe Ammoniak wie A.

67 Min. A bekommt spontan Streckkrämpfe mit Emprosthotonus, welche Erscheinungen bei Erschütterungen stärker werden.

M macht ab und zu Bewegungen, reagirt schwach auf Reizungen bekommt aber keine Zuckungen oder Krämpfe.

75 Min. Die Krämpfe bei A sind äusserst heftig, halten fast fortwährend an, und werden durch Klopfen an den Tisch verstärkt.

M status idem.

90 Min. A zeigt dasselbe Verhalten wie vorher, ebenso M.

In dieser Weise blieb der Zustand der Thiere derselbe, bis nach einiger Zeit bei S die Krämpfe geringer wurden, schliesslich ganz aufhörten und bei Erschütterungen nicht wiederkehrten. Am folgenden Morgen wurde er todt in seinem Behälter gefunden. M war und blieb frei von Convulsionen, zeigte sich nach 5 Stunden ziemlich munter und ist am folgenden Morgen gar nicht von unvergifteten Fröschen zu unterscheiden.

Aus meinen Experimenten geht hervor, dass auch das Eucalyptol sich als kräftigstes Antidot gegen Strychnin und Ammoniak erweist. Besonders ist der 19. Versuch sehr instructiv, indem das Controlthier, das nur Ammoniak bekommen hatte, starb, während der Frosch, dem beide Gifte beigebracht worden waren, nicht nur am Leben blieb, sondern sich auch in verhältnissmässig kurzer Zeit erholte, ohne dass sich die Vergiftung mit dem Ammoniak irgendwie bemerkbar gemacht hätte. Die übrigen Wirkungen stimmen ganz mit denen des Baldrianöls und Chamillenöls überein.

D. Versuche mit Kampher.

20. Versuch.

Kampher und Brucin.

Es ist dies einer der ersten Versuche, die ich überhaupt mit ätherischen Oelen anstellte, und wurde er mit grosser Sorgfalt ausgeführt. Ich wollte sehen, ob die Verschiedenheit in der Dosirung principielle Unterschiede betreffs der Nervenwirkung bedinge; ob also das Oel in dem einen Falle die Krämpfe verstärke oder dieselben mehr hintanhalte. Es wurde nun der Versuch in der Weise modificirt, dass die Thiere nach ihrem Körpergewicht proportional im Verhältniss 1:2:4 Kampher bekamen, während Brucin in relativ gleicher Menge gegeben wurde. Die Erregung musste daher bei allen Thieren gleich stark sein, während das Oel, welches gegen die Erregung wirken sollte, sich verschieden stark verhielt. Es wurden 3 Frösche benutzt, A wog 39,0 und bekam 0,0002 Brucin, B wog 40,0 und bekam 0,00023 Brucin, C wog 47 und bekam 0,00028 Brucin. Gleich nach der Brucinvergiftung wurde der Kampher injicirt und zwar bekam

A = 0,01, B = 0,02, C = 0,04.

60 Min. A bekommt geringe Convulsionen beim Erschüttern des Tisches; im Uebrigen sitzt er ruhig da, ohne sich zu bewegen.

B Liegt auf dem Bauche, die Extremitäten sind an den Körper gezogen, bei Erschütterungen und taktilen Reizen erfolgen kurze Zuckungen.

C zeigt ausser ziemlich starken Symptomen der Kampherver-giftung nichts besonderes.

100 Min. Die Krämpfe bei A sind etwas stärker wie vorher.

B zuckt ebenfalls stärker zusammen bei Erschütterungen.

C wie vorher.

150 Min. A, B und C zeigen bei Erschütterungen Zuckungen; bei A, wo sie in ganz geringem Grade auch spontan auftreten, sind sie am stärksten, bei C beschränken sie sich nur auf kurzes Zucken der Extremitätenmuskeln.

200 Min. Sämmtliche Thiere befinden sich in derselben Verfassung wie vorher.

300 Min. A hat immer noch schwache Convulsionen beim Klopfen an den Tisch, spontan nicht mehr, sieht übrigens wohl aus, hält den Kopf hoch, bewegt sich häufig in seinem Glase umher.

B und C zucken noch zusammen bei einmaligem Erschüttern, bei Wiederholung desselben nicht mehr. B ist ziemlich lebhaft und widerstrebt, wenn er in die Rückenlage gebracht wird; weniger ist dies bei C der Fall, der auf den Rücken gelegt liegen bleibt.

Am folgenden Morgen war:

A sehr munter und lebhaft, hüpft umher, zeigt keine Spur von Krämpfen oder Erschlaffung mehr,

B ebenfalls munter, aber weniger wie A. Beim Anfassen leistet er energischen Widerstand.

C Durchaus keine Krämpfe, liegt platt auf dem Bauche, ohne sich auf die Extremitäten zu stützen, bei taktilen Reizen zuckt er leicht zusammen, auf den Rücken gelegt vermag er sich nicht selbst aus dieser Lage zu befreien. Seine vollständige Erholung war erst am Abend des 3. Tages zu constatiren.

21. Versuch.

Kampher und Strychnin.

Während sonst bei den Strychninversuchen die Frösche vor der Strychninvergiftung dekapitirt wurden, wurde diesmal mit unverletzten Thieren experimentirt.

M bekommt 0,01 Kampher und 1 Stunde später, wo er aber noch sehr munter war, 0,00002 Strychnin.

S bekommt gleichzeitig 0,000016 Strychnin, etwas weniger wie M, weil er etwas kleiner war.

60 Min. Beide Thiere sind sehr unruhig. Krämpfe treten weder spontan noch nach Reizungen auf.

90 Min. S bekommt kurze spontane Streckkrämpfe, die sich alle paar Minuten wiederholen.

M sitzt ruhig aufrecht, und nichts Abnormes ist an ihm bemerkbar.

100 Min. Die Krampfanfälle werden so heftig, dass S auf den Rücken geworfen wird.

M wie vorher.

110 Min. Die Convulsionen bestehen bei S gleich heftig fort und werden bei Erschütterungen stärker.

M ist ganz gesund, hüpft sofort weg, wenn die Glocke gelüftet wird.

120 Min. Bei beiden Thieren status idem.

150 Min. Bei S lassen die Convulsionen nach und treten nur nach Reizen auf; er erträgt die Rückenlage.

M noch ganz wohl, schreckt nur etwas zusammen beim Erschüttern; sträubt sich beim Anfassen, versucht wegzuspringen und erträgt die Rückenlage nicht.

Während der folgenden Zeit wurden die Convulsionen bei A schwächer und schwächer, so dass er nach circa 7 Stunden nur noch zusammenzuckt bei angebrachten Reizen.

M sitzt ruhig da und blieb krampffrei, die Nickhaut reagirt jedoch weniger energisch wie bei S.

Diese mit dem Kampher angestellten Versuche sind nach mehr als einer Richtung hin interessant. Sie zeigen uns zunächst, wie der beim Warmblüter krämpfemachende Kampher bei gleichzeitig angewandten Tetanicis diese bei Fröschen vollständig paralysiren kann; ja aus dem 20. Versuche ersehen wir, dass der Frosch, der die stärkste Kamphergabe bekam, am freiesten war von pathologischen Reflexerscheinungen. Allerdings erholte er sich auch am spätesten, während das mit der geringsten Kampherdose vergiftete Thier am frühsten die Zeichen äusserlichen Wohlbefindens darbot. Ich habe hier keinen Kampher-Ammoniakversuch angeführt, obwohl ich dieselben mit dem besten Erfolg mehrfach anstellte. Ich glaubte wegen der gänzlichen Uebereinstimmung in den Resultaten davon Abstand nehmen zu dürfen.

E. Versuche mit Cuminöl.

22. Versuch.

Cuminöl und Ammoniak.

Von zwei Fröschen bekam der kleinere M 0,018 Ammoniak und wird darauf in eine Glasglocke gesetzt, in deren Kuppel vorher

10 Tropfen Cuminöl gegossen waren. Der grössere Frosch A bekommt ebenfalls 0,018 Ammoniak, wird aber in eine gut ventilirte Glasglocke gesetzt.

45 Min. A hat spontan sowohl wie in Folge von Reizungen Convulsionen heftigster Art.

M war vollständig betäubt und reaktionslos geworden; er wird desshalb aus der Glocke genommen, abgespült und mit der atmosphärischen Luft in Berührung gelassen.

75 Min. Die Krämpfe bei A dauern fort, treten noch zuweilen spontan auf, stets aber nach Klopfen an den Tisch.

M reagirt auf stärkere Reize etwas mehr wie vor 30 Min.; zeigt aber noch immer grosse Erschlaffung.

90 Min. Die Krämpfe bei A werden schwächer.

Bei M treten nunmehr auch geringere Convulsionen bei Erschütterungen auf, die nach und nach an Stärke gewinnen, wesshalb er auf's Neue in die Glasglocke gebracht wird.

110 Min. A bekommt noch zuweilen spontane Krampfanfälle, regelmässig jedoch nach Reizen.

M ist absolut frei von Krämpfen, er liegt da in einem sehr soporösen Zustande, die Augen geschlossen, der Muskeltonus ist geschwunden, die Extremitäten liegen schlaff da, auf Reize nicht reagirend. Nun wird er abermals aus der Glocke genommen, abgewaschen und in ein offenes feuchtes Gefäss gesetzt.

Folgenden Morgens, 18 Stunden nach Beginn des Versuches, ist der Zustand der Thiere folgender:

A liegt flach auf dem Bauch, scheinbar leblos; die Nickhaut reagirt noch schwach, die Rückenlage wird eingehalten, nur durch sehr starke Reize werden Reflexbewegungen ausgelöst.

M ist ziemlich mobil, stellt sich häufig auf die Hinterbeine und sucht zu entfliehen; auf ausgeübte Reize reagirt er prompt. Beide Thiere erholten sich in den nächsten 2 Tagen.

Dieselben Resultate erhielt ich bei mit Strychnin resp. Brucin und Cuminöl angestellten Experimenten. Aus allem diesem erkennen wir, wie aus den angestellten Reflexversuchen erwartet werden konnte, dass auch das Römischkümmelöl die Reflexthätigkeit herabsetzt und selbst Gifte wie Strychnin, Brucin und kohlensaures Ammoniak in ihrer Wirkung zu paralysiren im Stande ist.

Fassen wir zum Schluss dieses Kapitels die gewonnenen Resultate zusammen in kurzen Sätzen:

1) Die untersuchten ätherischen Oele setzen nicht nur beim normalen Thiere die Reflexthätigkeit herab, sondern auch da, wo dieselbe pathologisch auf's Höchste gesteigert ist, wie durch Strychnin, Brucin und kohlensaures Ammoniak.

2) Die ätherischen Oele vermindern die Reflexerregbarkeit dadurch, dass sie sowohl auf die Reflexorgane im Rückenmark wirken, (wie aus den Strychnin- und Brucinversuchen erhellt), als auch dadurch, dass sie die cerebralen krampferregenden Centren beeinflussen (wie uns die Ammoniakversuche zeigen).

Ich beschränkte mich jedoch nicht darauf, die Wechselwirkung der ätherischen Oele und der Tetanika bei Fröschen allein zu studiren; auch mit Kaninchen stellte ich Versuche nach derselben Richtung an. Ich war so glücklich, Resultate zu erhalten, welche den obigen vollständig gleich sind. Ich referire hier einige der Versuche. Zwar muss ich gestehen, nicht in allen mich so günstiger Erfolge rühmen zu dürfen. Ich möchte jedoch zu bedenken geben, wie schwer es war, die passenden Dosen der Gifte und Gegengifte ausfindig zu machen, da auch hierüber noch gar keine Experimente angestellt sind. Leider fehlte mir die Zeit, mit allen 5 Oelen Versuche in diesem Sinne zu unternehmen. Baldrianöl und Eucalyptol waren die Oele, mit welchen ich operirte. Nach der Gleichartigkeit der Wirkung dürfen wir wohl für das Chamillenöl und Römischkümmelöl ähnliche Erfolge erwarten. Bei dem Kampher steht allerdings die Sache anders, da er allein beim Warmblüter schon Krämpfe hervorbringt. Spätere Arbeiten werden auch über diese Punkte Licht bringen.

23. Versuch.

Baldrianöl und kohlensaures Ammoniak bei Kaninchen.

Es wurden zwei graue Kaninchen benutzt, die in der letzten Zeit vor dem Versuche gut gefüttert worden waren.

M wog 1740,0, A 1950,0. M bekam 1,0 Oel Valerianae eingespritzt: es wurde mit der Fortsetzung des Versuches 2 Stunden gewartet, da Vorversuche mich gelehrt hatten, dass die Resorption bei Kaninchen bedeutend langsamer vor sich geht wie bei Fröschen. Beide Thiere bekamen nach ihrem Gewichte relativ gleiche Mengen Ammonium carbonicum, und zwar bekam M 0,8 und A 0,9 des genannten Giftes.

Nach der Injection desselben fangen die Thiere, wohl in Folge des örtlichen Reizes, heftig an zu schreien, laufen ängstlich umher, suchen sich in die Stubenecken zu verbergen, die Ohren sind emporgerichtet und stark injicirt.

Bei A tritt etwa 10 Min. nach der Vergiftung ein soporöser Zustand auf, es fällt auf die Seite und dann beginnen die heftigsten klonisch-tonischen Krämpfe und zwar etwa nach 15 Min.

M ist vollständig frei von Convulsionen und relativ munter.

30 Min. Die Krämpfe bei A dauern fort, jedoch sind die Zuckungen weniger heftig.

M zeigt nichts Besonderes, beim Anfassen an den Ohren widerstrebt es heftig.

45 Min. Die immer noch vorhandenen Krämpfe bei A nehmen allmählich an Stärke ab. Der soporöse Zustand ist noch immer auf's Deutlichste ausgesprochen.

M sitzt ruhig in seinem Korb, die Athmung ist etwas beschleunigt und unregelmässig, leistet energischen Widerstand beim Anfassen.

60 Min. Bei beiden Thieren status idem.

75 Min. A liegt da apathisch, nur ab und zu treten heftige Convulsionen auf.

M. läuft im Zimmer umher, vollständig wohl und gesund.

90 Min. A. ist jetzt weniger soporös, macht zuweilen Versuche, sich aufzurichten; die Convulsionen kommen nur noch sehr spärlich und schwach.

M ist und bleibt krampffrei.

105 Min. A setzt sich wieder auf; die spontanen Krämpfe haben aufgehört und treten nur in den hintern Extremitäten schwach auf beim Anstossen.

M wie oben.

120 Min. A ist jetzt auch frei von Krämpfen und sitzt ruhig in einem Winkel.

150 Min. A hat sich jetzt wieder ganz erholt und frisst von dem ihm vorgeworfenen Futter.

24. Versuch.

Eucalyptol und Ammoniak.

Es wurden zwei wohlgenährte Kaninchen benutzt. A wog 1950,0, M 1740,0.

M bekam 1.9 Eucalyptolöl und etwa zwei Stunden nachher, wo aber noch keine Vergiftungssymptome äusserlich wahrnehmbar waren, 0.9 Ammoniak. A bekam die relativ gleiche Dosis Ammoniak, nämlich 1,0. Nachdem sich die Thiere von dem durch die Injektion gesetzten Reize erholt hatten, sassen sie in ihrem Behälter ruhig, bis nach 15 Min. A plötzlich anfing unruhig zu werden; es kratzte mit den Pfoten auf der Erde, fiel auf eine Seite, war einige Augenblicke soporös, worauf dann endlich allgemeine Krämpfe ausbrachen.

M war und blieb krampflos, trotz wiederholtem Anstossen.

30 Min. A hat fortwährend noch Krämpfe heftigster Art.

M zeigt in seinem ganzen Verhalten fast absolut keine Abweichung von einem unvergifteten Thiere.

45 Min. Bei A bestehen die Convulsionen und der Sopor fort, erstere zwar nicht mehr in der ursprünglichen Heftigkeit.

M. ganz wie oben.

60 Min. Beide Thiere wie vorher.

45 Min. A liegt noch soporös da; zuweilen treten noch spontane Krampfanfälle auf; ab und zu macht es vergebliche Versuche, sich aufzurichten.

M läuft munter umher, wehrt sich energisch beim Anfassen und frisst von dem ihm vorgeworfenen Futter.

90 Min. Bei beiden Thieren ist keine Veränderung gegen vorher zu constatiren.

105 Min. M ganz wohl. 74 Athmungen in der Minute.

A ist jetzt frei von Krämpfen, jedoch besteht der Sopor noch fort; das Thier vermag sich nicht aufrecht im Gleichgewicht zu erhalten.

Nach $3^1/_2$ Stunden war auch A wieder ziemlich munter und aufgeweckt.

M war und blieb während dieser ganzen Zeit krampffrei.

25. Versuch.

Eucalyptol und Brucin.

Es wurden bei diesem Versuche zwei braune, wohlgenährte Kaninchen benutzt.

M wog 1070,0, B 960,0.

M bekam 1,9 Eucalyptol, nach einer Stunde, in welcher Zeit keine besondern Erscheinungen aufgetreten waren, 0,0065 Brucin; gleichzeitig bekam B 0,006 Brucin. Auch nach dieser Operation sind die Thiere ruhig, nur etwas scheu.

Nach einer halben Stunde werden beide Thiere unruhig, besonders aber B.

45 Min. B hat jetzt die ersten spontanen Convulsionen. Athmung noch gut.

M ist frei von Krämpfen, auch nach Erschütterung des Tisches.

60 Min. B hat die ausgesprochensten Streckkrämpfe; dieselben sind fast permanent und werden nach äussern Reizen stärker.

M zeigt keine Convulsionen. Die einzigen wahrnehmbaren pathologischen Phänomene bestehen in einer gewissen Unruhe, Aengstlichkeit und Unbeholfenheit in den Bewegungen.

75 Min. Bei beiden Thieren status idem.

90 Min. Die Krämpfe bei B sind sowohl was Intensität als Dauer der einzelnen Fälle betrifft geringer.

M verhält sich ganz normal. Nach und nach tritt bei B Erholung ein. Am folgenden Tage läuft es wieder munter umher.

M zeigte keinerlei auffallendere pathologische Symptome, weder die einer Vergiftung mit Brucin, noch die einer mit Eucalyptol.

An diese Versuchsreihe mit ätherischen Oelen an Warmblütern will ich eine Beobachtung knüpfen, für welche ein Analogon in der Pharmakologie bereits existirt; ich meine

die Verschiedenheit der therapeutischen Wirkung des Morphins und Apomorphins. Dieselbe chemische Differenz, wie zwischen diesen beiden Präparaten, besteht zwischen dem Kampher und dem reinen Cuminöl, welch' ersterer nach der Formel $C_{10}H_{16}O$ zusammengesetzt, welch' letzteres $C_{10}H_{14}$ ist. Auch hier also, wie beim Apomorphin, ein Minus von H_2O.

Ein chemisch reines Präparat des aus Kampher dargestellten Cuminöls, das Cymol der Chemiker, verwandte ich zur Prüfung der interessanten Frage, ob ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden so nahe verwandten Körpern betreffs ihrer Wirkung im thierischen Organismus bestehe. Zu dem Zwecke wurden ganz genau gleichwerthige Lösungen in Süssmandelöl gemacht und subcutan injicirt.

Zu dem Versuche dienten 2 kleine, hellgraue, acht Wochen alte Kaninchen von gleichem Wurfe.

R bekam 2,0 einer Lösung von 1 Kampher in 5 Mandelöl und gleich nachher wurde auch C 2,0 einer gleichwerthigen Lösung von Cuminöl injicirt.

Hierauf zeigten die Kaninchen folgendes Verhalten:

Schon 5 Min. nach der Injektion zeigt K bei Erschütterung des Tisches ein auffallendes Zusammenzucken, überhaupt ist das ganze Verhalten des Thieres, soweit äusserlich wahrnehmbar, ein sehr erregtes. Dies dauert so fort, bis nach 15 Min. spontan ein gelinder Krampfanfall eintritt, der sich besonders durch Opisthotonus und Krampf der Gesichtsmuskeln kenntlich machte.

C bleibt ganz ruhig und zeigt äusserlich kein vom Normalen abweichendes Verhalten. Die Ohren sind nicht injicirt.

20 Min. K liegt soporös und apathisch da. Geringe Erscheinungen sind von Convulsionen gefolgt. die Ohren sind stark injicirt die Augen geschlossen. C läuft munter umher.

30 Min. Beide Thiere bekommen je 1 Ccm. des betreffenden Oels nachinjicirt.

Unmittelbar hierauf beginnt bei K ein äusserst heftiger Krampfanfall mit Opisthotonus; derselbe dauert 2 Min., darauf liegt K wieder ruhig da. C zeigt einen ganz normalen Zustand.

45 Min. K liegt ganz apathisch da, bei Klopfen an den Tisch heftig zusammenschreckend, und bekommt ab und zu kürzere Krampfanfälle. Auffallend ist das häufige Uriniren von K, indem bereits zum dritten Male seit Beginn des Versuches die Entleerung einer ziemlich beträchtlichen Menge Urin erfolgte.

C wie vorher.

48 Min. K hat wieder einen sehr heftigen, 55 Sekunden dauernden Anfall von Streckkrämpfen.

58 Min. K hatte wiederum heftige spontane Krämpfe.

60 Min. K hat beim Erschüttern kleine, sich wiederholende Convulsionen.

C läuft munter umher.

65 Min. Bei K hören die Krämpfe kaum mehr auf und sind von heftigstem, klonisch-tonischem Charakter. In dieser Weise dauern die Convulsionen mit kürzern oder längern Remissionen bald stärker bald schwächer bis nach 140 Min. fort, wo sie merklich schwächer und seltener sind. Auffallend ist die sich der zufühlenden Hand bemerklich machende Temperaturerniedrigung, weshalb, um deren Störungen zu vermeiden, K in Watte gepackt wird.

An C sind während der ganzen Zeit durchaus keine krankhaften Erscheinungen zu constatiren.

Unter schwachen Convulsionen trat nach 240 Min. bei K der Tod ein.

C blieb am Leben und frass von dem ihm gereichten Futter.

Der Ausgang dieses Versuches bestätigt die Voraussetzung, dass der Kampher durch die Entziehung von Wasser ebenso wie er physikalisch und chemisch ein anderer Körper geworden ist, auch toxisch anders eingewirkt. Es ergiebt sich hieraus die begründete Vermuthung, dass auch für Heilzwecke das Kamphercymol in anderer Weise als der Kampher selbst zu verwerthen sein dürfte.

Zur Stütze dieser Behauptung habe ich zwar nur einen Versuch zu bringen. Derselbe wurde jedoch mit grosser Sorgfalt angestellt und ergab ein nicht misszuverstehendes Resultat. Ich weise auch noch darauf hin, dass bei dem Kampherthier sich die Urinausscheidung bedeutend steigerte,

was bei dem Cymolthier nicht der Fall war. Wir haben dabei zu denken, dass das Cymol weder die Druckkraft des Herzens hebt, was vom Kampher nachgewiesen ist, noch die Nieren örtlich hyperämisirt.

Ich habe zum Schluss noch einige sachliche Bemerkungen zu machen.

Von den früheren Versuchen, besonders von denen am Frosch ist hier nur ungefähr die Hälfte derer verzeichnet, die ich angestellt habe. Die Resultate stimmen in fast allen überein. Wo das nicht der Fall ist, wurde der Grund aus einem Fehler der Anordnungen leicht ersichtlich.

Meihuizen macht darauf aufmerksam, dass beim Frosch Aufhören der Herzthätigkeit auch die Reflexthätigkeit sehr bedeutend herabsetzt. Er verwirft u. A. aus diesem Grunde gänzlich die bekannten und vielverwertheten Resultate Schlockows, Eulenburgs und Chapérons betreffs des Chinins. Ich habe bei meinen Versuchen mehrfach auf das Herz Acht gegeben und bin dabei zur Ueberzeugung gekommen, dass die ätherischen Oele die von mir beschriebene Wirkung ausüben und gleichzeitig das Herz intakt lassen.

Für das etwaige Nachuntersuchen oder das klinische Verwerthen meiner Resultate hebe ich ausdrücklich hervor, dass man dem Organismus des Warmblüters eine ganz geraume Zeit lassen muss, die kräftige Dosis des an und für sich schwer resorbirbaren Oeles ordentlich aufzusaugen. Erst dann kann man mit dem Tetanikum vorgehen oder wird man beim Menschen einen Erfolg sehen können. Die Nichtbefolgung dieser Vorsichtsmassregel ist der Grund, dass ich verschiedene Versuche, die nur halbwegs brauchbar sind, hier nicht wiedergab.

Vita.

Geboren wurde ich Vincens Valerius Mathias Grisar, katholischer Confession, den 29. Januar 1850 zu Coblenz, woselbst mein Vater, Hermann Hartmann Grisar, im Jahre 1861 starb und wo meine Mutter, Elisabeth geb. Schmitt, gegenwärtig noch lebt. Meinen ersten Unterricht genoss ich auf der Pfarrschule zu Unser-Lieb-Frauen in Coblenz, besuchte darauf das dortige Kgl. Gymnasium, welches ich im Herbste 1869 mit dem Zeugniss der Reife verliess, um mich auf der Universität zu Bonn dem Studium der Medicin zu widmen. Von dem damaligen Dekan der Fakultät Herrn Geh. Rath Professor Dr. E. Pflüger in das Album der medicinischen Fakultät eingetragen, gehörte ich derselben bis jetzt an.

In den Monaten August, September und Oktober des Jahres 1870 war ich als Mitglied des Sanitätscorps Bonner Studenten theils auf den Schlachtfeldern von Gravelotte und Sedan, theils in den Lazarethen von Nouilly, Verneville, Pont-à-Mousson, Donchery, Bouillon und Chateau-Thierry thätig. Aus dem Felde zurückgekehrt, bekleitete ich während meines 3. und 4. Semesters das Amt eines Assistenten am hiesigen anatomischen Institut. Am Schluss meines 4. Semesters im Sommer 1871 bestand ich das Tentamen physicum und setzte darauf in den folgenden Semestern meine Studien hier in Bonn fort. In meinem 7. und 8. Semester wurde ich von dem Direktor der medicinischen Klinik, Herrn Professor Dr. Rühle, mit dem Amte eines Unterarztes an der hiesigen Klinik und Poliklinik betraut.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Dr. Dr. Binz, Busch, Clausius, Doutrelepont, Finkelnburg, Hanstein, Kekulé, von Mosengeil, Obernier, Orth, Pflüger, Rindfleisch, Rühle, Saemisch, Schaaffhausen, M. Schultze, de la Valette St. George, Veit, Weber und Zuntz.

Diesen meinen hochverehrten Lehrern meinen aufrichtigen Dank.

Zu ganz besonderem Dank fühle ich mich verpflichtet den Herren Professoren Schultze, de la Valette St. George und Rühle, bei welchen ich als Assistent zu fungiren die Ehre hatte, und Herrn Professor Binz, welcher mich bei der vorliegenden Arbeit, deren Thema er mir angab, mit Rath und That unterstützte.

Thesen.

1. Die reflexhemmenden Theile des Gehirns sind nicht in permanenter Aktion.
2. Die Wirkung des Ergotin beruht auf Contraktion der glatten Muskelfasern.
3. Von den fieberwidrigen Mitteln ist die Digitalis eins der unzuverlässigsten.
4. Die Hauptsätze von Pettenkofer's Grundwassertheorie müssen als bewiesen gelten.
5. Der forcirte Katheterismus bei Harnröhrenstrikturen und Prostatahypertrophie ist gänzlich zu verwerfen.
6. Die Aufnahme mehrerer weder empirisch noch experimentell erprobter Medikamente in die deutsche Reichspharmakopoe ist als ein Missgriff zu betrachten.